# Ein Fall

von

# Morbus Addisonii.

---

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Paul Herwig,**
aus Dillenburg (Hessen-Nassau).

---

MÜNCHEN 1906.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey, München.

# Ein Fall

von

# Morbus Addisonii.

---

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

**hohen medizinischen Fakultät**

der

**Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Paul Herwig,
aus Dillenburg (Hessen-Nassau).

---

MÜNCHEN 1906.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey, München.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent:

Herr Obermedizinalrat Professor Dr. v. Bauer.

*Meinen lieben Eltern*

*gewidmet.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552318_0070

## Einleitung.

Die Bronzekrankheit oder Morbus Addisonii, wie sie nach dem englischen Arzte heißt, der zuerst eine wissenschaftliche Bearbeitung dieses höchst eigenartigen und schwer zu deutenden Symptomenkomplexes unternahm, ist seit langer Zeit in der allerausgiebigsten Weise von der wissenschaftlichen Forschung in Angriff genommen worden.

Im Laufe der Jahrzehnte haben die Theorien über den Morbus Addisonii oft gewechselt, und wenn wir heute auch infolge des großen vorliegenden und vorzüglich verarbeiteten Materials zu einem gewissen Ueberblick über die einschlägigen Fragen gekommen sind, und wenn auch die modernen Theorien der Nebennierenfunktionen einen gewissen Fortschritt darstellen, so sind wir doch noch sehr weit davon entfernt, ein befriedigendes Urteil über die wahre Natur des Morbus Addisonii abgeben zu können. Hand in Hand damit geht unser therapeutisches Unvermögen dieser Krankheit gegenüber.

Ueber den Morbus Addisonii ist nun seit seinem Bekanntwerden so viel geschrieben worden, daß es einerseits überflüssig erscheinen könnte, die Literatur darüber durch eine weitere

Abhandlung zu vermehren, doch wissen wir andererseits über das eigentliche Wesen des Morbus Addisonii noch so wenig, daß ein weiteres Zusammentragen von Fällen sicherlich wünschenswert ist und keineswegs als abgeschlossen gelten darf.

Ich beabsichtige, mit dieser Arbeit einen kleinen Beitrag zu dem statistischen Material zu geben und zwar an der Hand eines Falles, der in der I. medizinischen Klinik zu München vom 1. Juni 1905 bis zum 15. Juni 1905 zur Beobachtung kam. Bevor ich zu einer kritischen Betrachtung des betreffenden Falles übergehe, will ich, um eine gewisse Vollständigkeit zu erreichen, zunächst eine Uebersicht über die gesamte Frage des Morbus Addisonii geben.

## Zur Geschichte des Morbus Addisonii.

Wohl mit Recht vermutet man, daß bereits Hippokrates, Galen und Aretaeus den M. A.[1]) kannten, denn sie alle drei beschreiben in ihren Werken einen μέλας ἴκτερος oder icterus niger (Laguille). Viele Jahrhunderte später spricht sich dann Cassan (1789) in eigenartiger Weise über die Nebennieren aus, die einen dunklen Saft über die Haut zu ergießen vermöchten, und endlich beschreibt Lobstein in einem Buche: „De nervi sympathici humani fabrica et morbis, Paris 1823" den Fall einer 25jährigen Patientin,

[1]) Der Einfachheit halber gebrauche ich im folgenden überall für Morbus Addisonii die Abkürzung M. A.

die unter epileptiformen Krämpfen zugrunde ging und bei deren Sektion die Nebennieren tuberkulös waren, während die zuführenden Nervenstränge sich als verdickt erwiesen.

In den folgenden Jahren wurden noch des öfteren Krankheitsformen beschrieben, bei denen sich später bei der Sektion Nebennierenveränderungen zeigten, ohne daß man aber daran dachte, durch Verbindung der klinischen Symptome mit den pathologisch-anatomischen Ergebnissen, eigene Krankheitsbilder aufzustellen. Es waren dies Beobachtungen von Voigtel, Lieutaud, Otto, Rokitansky u. a.

Natürlich hat das alles nur rein historisches Interesse; von einer wissenschaftlichen Erfassung kann erst die Rede sein, als es dem englischen Arzte Thomas Addison gelang, einen wohlcharakterisierten Symptomenkomplex aufzustellen und dessen Abhängigkeit von Nebennierenveränderungen höchst wahrscheinlich zu machen. Die klassisch zu nennende Monographie Addisons über diesen Gegenstand erschien in London 1855: „On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules".

## Symptome.

Die Krankheit beginnt meist ganz allmählich; abnorm schnelle Ermüdbarkeit und Muskelschwäche, (Asthenie, Adynamie) sind meist die ersten Symptome, die dem Patienten auffallen. Nebenher gehen Energielosigkeit, Unlust zu geistiger Beschäftigung, gelegentlich aber auch

stärkere psychische Störungen, wie Abnahme des Gedächtnisses, Schwachsinn, Aufregungszustände und Aehnliches. Besonders bei nahendem Exitus steigern sich diese Symptome oft enorm. Angstgefühl, Jactationen, Irrereden, vorübergehende Delirien, selbst Zustände, die an Paranoia erinnern, endlich religiöser Wahn sind beobachtet worden. Die Aufregungszustände haben dabei typisch manischen Charakter (Neusser).

Die allgemeine Ernährung des Kranken ist in der Regel stark reduziert, sein Aussehen blaß und anaemisch, die Zahl der Erythrocyten sinkt. Wie so oft bei Anaemie zeigt der Panniculus adiposus meist eine gute Entwicklung. Unsere Betrachtung der Symptomatologie des M. A. sei an dieser Stelle durch eine kurze Schilderung der Blutbefunde bei M. A. unterbrochen.

Die Untersuchungen des Blutes haben bis jetzt keine eindeutigen Resultate ergeben. Addison selbst faßte die ganze Erkrankung als eine „idiopathische Anaemie auf. Aehnlicher Ansicht war Averbeck, der die Krankheit als eine besondere Form einer schweren Anaemie aufgefaßt wissen wollte, dabei aber betonte, daß die Veränderungen in der Morphologie des Blutes bei dem M. A. ganz in den Hintergrund treten gegenüber der Herabsetzung der Gesamtblutmenge und den Veränderungen in der Blutmischung.

Buhl hatte vor Averbeck bereits eine Verminderung der Erythrocyten beobachtet. Andere Forscher fanden Oligocythaemie, Microcythaemie, ja einige Poicilocytose mit herabgesetztem Haemoglobingehalt (Helling, Laschkewitsch u. a.).

Béhier berichtete von geringer Neigung der Erythrocyten zu Geldrollenbildung und von ihrer Tendenz, in Gruppen sich zu lagern.

Eine ganze Reihe von Jahren schwankten die Befunde; zu einer einheitlichen Beurteilung gelangte man nicht.

Nothnagel, als der erste, führte einen neuen und höchst einleuchtenden Gesichtspunkt in die Diskussion ein. Seine Ansicht ging dahin, daß die immer als primäres Symptom angesprochene Anaemie überhaupt nicht zum eigentlichen Bild des M. A. gehört, sondern daß sie stets durch Komplikationen bedingt ist, besonders durch komplizierende Tuberkulose und Carcinose. Er kam zu diesem Schlusse hauptsächlich durch seine normalen Blutbefunde. Andere Autoren schlossen sich ihm an.

Ich zitiere hier Chvostek; er sagt in seiner Abhandlung über Störungen der Nebennierenfunktionen:

„Es stehen normalen Blutbefunden (Nothnagel, Kolisch, Pichler u. a.) und Blutbefunden mit erhöhter Zahl an Formelementen und Haemoglobin solche mit Verminderung der Elemente und Abnahme des Blutfarbstoffes entgegen."

Genauere Angaben über Blutbefunde liegen in letzter Zeit von F. H. Müller, Savino Berardi und Neusser vor. Müller fand bei der Untersuchung des Blutes eines Kranken mit M. A. seine als neue Formbestandteile des Blutes beschriebenen Elemente, die er auch sonst im Blute Gesunder nachweisen konnte. Savino Berardi fand bei einem Mädchen, das außerdem noch an

Hysterie litt, 3615320 rote Blutkörperchen bei einem Haemoglobingehalt von 45% und das Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den weißen = 230 : 1; nach 6 Monaten erhielt er bei derselben Kranken 4400000 rote Blutkörperchen, 95% Haemoglobin und das Verhältnis 293 : 1. In einem zweiten Falle 2100000 rote Blutkörperchen mit 50% Haemoglobin, nach 8 Tagen 2800000 rote Blutkörperchen mit 67% Haemoglobin und nach 20 Tagen 3500000 rote Blutkörperchen mit 72% Haemoglobin.

Neusser gibt ausführliche Blutbefunde von zwei Kranken an und legt namentlich eine detaillierte Untersuchung der weißen Blutzellen und deren Verhältniszahlen zueinander vor. In dem einen Falle fand er neben normalem tinktoriellen Verhalten der roten Blutkörperchen eine wesentliche Vermehrung der mononuclearen weißen Elemente, besonders der Lymphocyten (mononucleare große Formen 8%, Lymphocyten 36,6%).

In einem zweiten Falle fand sich die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen normal (4425000 resp. 6950), der Haemoglobingehalt herabgesetzt (65%). Hier wurde das Ueberwiegen der Lymphocyten (22,7%) vermißt. Nach einem vierwöchentlichen Kurgebrauch Besserung des Blutbefundes (4550000 rote Blutkörperchen, 5600 weiße Blutkörperchen, Haemoglobin 80%), dabei aber Lymphocyten 29,86% der weißen Blutzellen. Alle diese Blutbefunde bestätigen die Anschauung von Nothnagel, daß eine ausgesprochene Anaemie nicht zum Bilde des M. A. gehört, daß vielmehr die von einzelnen Autoren erhobenen Befunde, die

von der Norm abweichen, weniger durch den M. A. als solchen bedingt sind, sondern von den Komplikationen (Tuberkulose, Carcinom) oder von einzelnen Symptomen (Anorexie, Diarrhoe) abhängen. Für eine gewiße Abhängigkeit des Blutbefundes von der Nebenniere selbst könnte nur ein Befund von Stokton sprechen, der allerdings vorläufig, solange seine Bestätigung aussteht, nur mit größter Reserve verwertet werden könnte. Dieser Autor fand nach Verfütterung von frischer Nebenniere neben Zurückgehen der übrigen Symptome auch eine Besserung des Blutbefundes von 1800000 roten Blutkörperchen auf 4000000 rote Blutkörperchen."

Guttmann fand in einem Falle völlig normales Blut, Tschirkoff in einem anderen normalen Haemoglobingehalt.

Die Leukocyten zeigen im großen und ganzen bei dem M. A. keine Abweichungen von der Norm.

In einen gewissen Gegensatz zu Nothnagel und Neusser setzte sich Hamel. Zunächst führte er aus, daß bei M. A. ein einheitlicher Blutbefund absolut nicht zu erwarten sei, da ja unserem klinischen Begriff kein bestimmter anatomischer Befund entspreche. Im strengen Gegensatz zu Nothnagel, nach dessen Ansicht die Anaemie nicht zum Symptomenkomplex des M. A. gehört, hielt er dagegen unbedingt an der Anaemie als wesentlichem Symptom des M. A. fest. Er betonte, daß das Bild der Anaemie wohl selten bei M. A. vermißt werde, und daß bereits intra vitam die hochgradige Blässe der Schleimhäute und der Conjunctivae palpebrarum, besonders aber post mortem die Blutleere

aller inneren Organe mit Bestimmtheit auf Anaemie hinweise. Auch seine anderen Aufstellungen sind von großem Interesse.

Ich zitiere die Untersuchungsergebnisse, welche er am Schluß seiner Arbeit bringt:

1. Anaemie ist ein wesentliches und untrennbares Symptom des M. A.

2. Die im Blute der Addisonkranken infolge der geschädigten Nebennierenfunktionen erwiesenermaßen sich anhäufenden Gifte vermögen das Blut morphologisch nicht zu schädigen, sind mithin nicht als eigentliche Blutgifte anzusprechen.

3. In Fällen unkomplizierter Nebennierentuberkulose erweist sich der einzelne Blutstropfen für die Untersuchung von normalem Befunde; die trotzdem zweifellos vorhandene Anaemie ist demgemäß ihrem Wesen nach als Oligaemie zu deuten und dürfte als solche lediglich durch die in den käsigen Nebennierenherden ausgeschiedenen Giftstoffe der Tuberkulose bedingt sein.

4. In Fällen von unkompliziertem Carcinom der Nebennieren ist eine morphologische Schädigung des Blutes in geringem oder höherem Grade zu erwarten.

5. Bei Komplikationen des M. A. ändert sich selbstverständlich der Blutbefund in entsprechender Weise.

6. Anaemie bei morphologisch intaktem Blute weist bei M. A. auf Nebennierentuberkulose, Anaemie bei morphologisch geschädigtem Blute auf Nebennierencarcinom oder Komplikationen der Erkrankung hin."

Nicht unerwähnt will ich die Versuche De

Vecchis lassen, der bei Kaninchen durch künstlich hervorgerufene Tuberkulose die Nebennieren zerstörte, wodurch Vergiftungen gezeitigt wurden, die manche Symptome des M. A. zum Erscheinen brachten. Die Erythrocyten verminderten sich und kernhaltige Erythrocyten traten in großer Zahl auf.

Wie aus allen diesen Angaben unschwer zu ersehen ist, bedarf die Frage der Anaemie bei M. A. noch der Klärung. Manche Ansätze zu einer Lösung sind sicherlich vorhanden, ein abschließendes Urteil ist heute jedoch noch nicht möglich.

Bald tritt zu den bereits aufgeführten Symptomen eine neue Gruppe hinzu und zwar von seiten des Digestionstraktus. Heftiges Erbrechen und weitgehende Appetitlosigkeit beherrschen oft das Bild. Nach Strümpell liegen keine anatomischen Veränderungen der Magenschleimhaut dem zugrunde. Gehirnanaemie oder nervöse Ursachen unbekannter Art sind wahrscheinlich dafür verantwortlich zu machen.

Der Stuhl ist gewöhnlich angehalten, hie und da treten gehäufte Diarrhoeen auf. In sehr seltenen Fällen wird Anacidität des Magensaftes beobachtet (Leichtenstern, Kahler).

Häufig werden von den Patienten Druckempfindungen oder sogar Schmerzen in einer oder beiden Lendengegenden angegeben.

Herz, Leber und Milz bieten in der Regel nichts Abnormes.

Die Harnuntersuchung ergibt bisweilen Albuminurie, die aber auf Komplikationen zurückzuführen ist; sonst verläuft die Untersuchung des Harns meist resultatlos.

In einem Falle stellte Thudichum Herabsetzung des Harnstoff- und Uromelaningehaltes fest.

Merkel, Senator und Mann fanden vermehrte Indikanbildung.

In Spuren sind nachzuweisen Taurocholsäure und fettsaure Salze (Gerhardt).

Nach Rosenstirn tritt eine Verminderung der Harnmenge und des Harnstoffs auf.

Jaksch konstatierte während des Komas Acetonurie.

Herabsetzung der Creatininausscheidung fand Leva.

Polyurie haben Lancéraux und Riesel beobachtet.

Das Kardinalsymptom des M. A., welches fast ausschließlich auf die Diagnose hinleitet, ist die eigenartige Verfärbung der Haut („bronzed skin" Addison).

Die Pigmentierung steigert sich vom hellen Grau zu Dunkelbraun, bisweilen sogar zu Negerschwärze.

Die Verfärbung beginnt meist im Gesicht und auf den Handrücken, das heißt den Körperstellen, die dem Licht normalerweise am meisten ausgesetzt sind, dann aber weiterhin an Hautkomplexen, die gewöhnlich schon ein dunkleres Kolorit haben, wie Areola mammae, Achselfalten und Genitalien.

Schließlich zeigen Stellen, die mechanisch durch Kleidungsstücke, Hosenträger etc. beeinflußt zu werden pflegen, eine besondere Prädisposition zur pathologischen Pigmentanhäufung des M. A.

Die Bronzefärbung breitet sich allmählich

über den ganzen Körper aus, jedoch braucht sie durchaus nicht immer diffus zu sein, oft sieht man nur einzelne Flecken über die Haut zerstreut; eigentümlicherweise zeigen in seltenen Fällen andere Hautpartien daneben einen der Vitiligo ähnlichen Pigmentschwund.

Besonders häufig ist die Schleimhaut der Lippen fleckig pigmentiert, und ebenso oft erweist sich der Rachen und die ganze Mundschleimhaut braun verfärbt (Steffann).

Eppinger berichtet von einem Patienten, der an M. A. litt, bei dem nur fleckige Pigmentierung der Mundschleimhaut aufzufinden war.

Vucetic teilt einen Fall mit, bei dem er am harten Gaumen zwei linsengroße Flecken und an der Wurzel der Uvula einen miliaren Fleck fand. Bei der laryngoskopischen Untersuchung sah er die Stimmbänder scheckig gefleckt, die Vorderwand des Larynx diffus braun.

Ein Fall ist aus der Literatur bekannt, wo man bei der Autopsie eines 21 jährigen Mädchens, das an M. A. mit Bronzehaut ad exitum kam, auf der Scheidenschleimhaut Pigmentflecken fand (Steffann).

Die Sclerae werden nur selten befallen. Die Tatsache, daß sie befallen werden können, hat Leva festgestellt, während Addison es absolut leugnete. Die Haare beteiligen sich nach einigen Autoren nie an der Verfärbung, andere Forscher behaupten das Gegenteil (Emil Müller).

Neuere Beobachtungen über diesen Punkt stehen aus.

Die Körperstellen mit sehr dicker Epidermis werden nicht ergriffen (Handteller, Fußsohlen).

Hie und da wurde gleichzeitig Sclerodermie beobachtet (Roßbach, Strümpell u. a.).

Renner fiel bei einem Addisonkranken außer Sclerodermie besonders Hautjucken auf.

Wie Neusser überzeugend nachwies, kann die sonst so charakteristische Bronzefärbung in seltenen Ausnahmen völlig fehlen. In der großen Mehrzahl der Fälle aber pflegt die Hautverfärbung einzutreten und bis zum Tode fortzuschreiten.

Die Ursachen der abnormen Farbstoffanhäufung in der Haut bei M. A. sind bis zur Zeit völlig unbekannt. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Haut zeigt sich, daß der Farbstoff sowohl im Rete Malpighi, als auch im Corium liegt und zwar besonders längs der Blutgefäße. Höchst wahrscheinlich wird er aus Blutfarbstoff gebildet und durch Wanderzellen in das Epithel der Haut verschleppt (Demiéville, Nothnagel).

Die wichtigsten Symptome des M. A. und alle mit ihnen zusammenhängenden Fragen sind jetzt besprochen, es bleibt mir nur noch übrig, einiger Beobachtungen zu gedenken, die zum Teil in neuerer Zeit gemacht wurden und sorgsame Beachtung verdienen.

Kolisch und Pichler haben im Gegensatz zu Addison, Averbeck u. a. das Vorkommen von Haemorrhagien bei M. A. wiederholt gesehen.

Ebstein in Göttingen legt besonderes Gewicht auf einen peritonitisartigen Symptomenkomplex. Bei seinen Fällen beschreibt er ein nahezu typisches Endstadium des M. A. mit Erschein-

ungen, die unter dem Bilde einer Peritonitis diffusa acuta schnell ad exitum führten. Wo andere Symptome wie Bronzefärbung, Asthenie, Adynamie, die Erscheinungen von seiten des Digestionstraktus etc. fehlen, können diese peritonitischen Merkmale die Diagnose wesentlich erleichtern. Ferner kommen dabei nach demselben Autor nicht selten Gelenkschmerzen, besonders in den Kniegelenken vor.

Merkel beobachtete bei M. A. ebenfalls Gelenkschmerzen, die wiederholt so intensiv wurden, daß Gelenkrheumatismus vermutet werden konnte.

Pausini und Benenatti schildern einen Fall mit Vergrößerung der vorher geschrumpften Thymus, fernerhin mit Hypertrophie der Glandula thyreoidea, der Glandula pinealis und der Milz. Beide Autoren glauben, daß diese Hypertrophien Kompensationsvorgänge darstellen.

Ein Urteil darüber erscheint kaum möglich.

Gerhardt hat die Nebennieren bei M. A. öfters als höckerige, nuß- bis eigroße Tumoren palpieren können, und zwar gibt er an, daß dies bei der linken Nebenniere, die weniger von der Leber überlagert ist, leichter möglich sei.

Endlich will ich noch erwähnen, daß im Endstadium des M. A. oft das Cheyne-Stokes'sche Atmungsphänomen beobachtet wird.

### Verlauf und Dauer.

Der Verlauf des M. A. ist fast immer ein chronischer; die Dauer der Krankheit sehr wechselnd, nach der Statistik von Lewin im Durch-

schnitt etwa zwei Jahre. In seltenen Fällen ist eine Dauer von 8—15 Jahren beobachtet worden.

Zuweilen verläuft die Erkrankung akut, heftige fieberhafte Anfangssymptome, Erbrechen und Diarrhoeen leiten sie ein, in wenigen Monaten erfolgt der Exitus letalis. Es kommt vor, daß sich an ein erstes akutes Stadium ein zweites chronisches anschließt.

Der Tod erfolgt nach allmählicher Steigerung aller Symptome, besonders der Anaemie und der nervösen Erscheinungen (Delirien, manische Erregung etc.), meist unter Sopor und Koma.

Nicht selten wird der Verlauf und das ganze Bild der Krankheit durch Komplikationen, vor allem Tuberkulose und Carcinose, in weitgehender Weise modifiziert.

### Häufigkeit.

Was die Häufigkeit des M. A. anlangt, so behandelte Merkel in den Jahren 1867—74 unter 14217 Kranken 5 mit ausgebildetem und durch die Sektion bestätigten M. A. Danach trifft auf 2843,4 Fälle ein Fall M. A. Außerdem stellte Merkel noch 21 Fälle fest mit einseitiger Erkrankung der Nebennieren (meist Tuberkulose) ohne die sonstigen Symptome des M. A.

### Vorkommen.

Von den in der Literatur bekannt gewordenen Fällen betreffen etwa zwei Drittel Männer, ein Drittel Frauen; das Lebensalter von 15—60 Jahren

ist bevorzugt. Gerhardt fand einmal den M. A. bei einem 3jährigen Kinde. Der älteste bekannt gewordene Fall betraf einen Mann von nahezu 80 Jahren (Saubert).

## Diagnose.

Die Diagnose des M. A. ist oft leicht, die Bronzefärbung weist in nur einigermaßen vorgeschrittenen Fällen auf die richtige Fährte; unbedingt müssen aber auch die oben geschilderten Symptome mehr oder weniger sich nachweisen lassen. Aus der Bronzefärbung allein darf die Diagnose nicht gestellt werden. Abnorm starke Pigmentierung kommt keineswegs ausschließlich bei M. A. vor.

Ich folge hinsichtlich dieses Punktes den Angaben Laurecks (meist wörtlich):

Schon im Jahre 1865 machte Virchow darauf aufmerksam, daß die Pigmentierung der Haut in den als echter M. A. beschriebenen Fällen etwas Charakteristisches nicht hat, und daß genug Fälle von erworbener Hautbronzierung vorkommen, daß weiterhin auch gelegentlich Pigmentierungen der Mundschleimhaut und albinistische Stellen inmitten großer Bronzeflächen des Rumpfes oder der Extremitäten, sowie einzelne dunkle Mäler nicht fehlen, aber trotzdem keine erkennbaren Veränderungen der Nebennieren aufzufinden sind.

Es sei bemerkt, daß Addison in solchen Fällen eingewendet hat, daß er eine funktionelle, nicht anatomische Läsion der Nebennieren an-

nehme, nach Virchow „eine Praesumption, welche nicht mehr diskussionsfähig ist".

Wenn also das Aussehen der Haut in den echten Fällen von M. A. der charakteristischen Merkmale entbehrt, so ist es leicht begreiflich, daß es anderweitige Pigmentierungen der Haut gibt, die ein ähnliches Bild darbieten und daher die Diagnose leicht in eine falsche Richtung drängen.

So werden ähnliche Pigmentierungen wie beim M. A. beobachtet bei alten, kachektischen Individuen, sowohl auf Grund von carcinomatösen Erkrankungen, wie vor allem von Phthisis, ferner auch infolge von Pityriasis versicolor.

Nothnagel machte neuerdings darauf aufmerksam, daß ähnliche Schleimhautpigmentierungen wie beim M. A. auch durch Herzfehler verursacht werden. So beschreibt er einen Fall, der neben mäßiger Pigmentierung der Haut sehr ausgeprägte graubraune Flecken auf der Schleimhaut der Lippen, der Wangen und selbst an der Zunge darbot, während alle übrigen Erscheinungen des M. A. fehlten. Die Sektion ergab eine idiopathische Herzhypertrophie, in den übrigen Organen nur Stauungserscheinungen; die Nebennieren waren intakt.

Ein zweiter, ebenfalls von Nothnagel beobachteter Fall zeigte eine über die gesamte Körperoberfläche sich erstreckende Sclerodermie mit allgemeiner Pigmentierung und charakteristischer Fleckung an der Schleimhaut der Lippeninnenfläche, der Wangen, des harten Gaumens und der Zunge; auch hier fehlten alle übrigen Erscheinungen des M. A.

Auch infolge von Intermittens sind ähnliche Pigmentierungen beobachtet worden.

Ferner gehört hierher jene von Greenhow als Vagabond's Discloration, von Vogt als Vagabundenkrankheit bezeichnete Hautverfärbung. Duffay beschreibt z. B. einen Fall von Vagabundenkrankheit mit fast allgemeiner fleckiger Braunfärbung der Haut und Schleimhautflecken, die zu gewissen Zeiten ein dem M.A. so durchaus ähnliches Bild darboten, daß die Diagnose auf M.A. gestellt wurde, sich aber späterhin dadurch als etwas Verschiedenartiges manifestierten, daß sie einer Therapie durchaus zugängig waren. Fast ausnahmslos handelt es sich dabei um Melanodermia e pediculis.

Zwei interessante Fälle teilen Crocker und Carrington mit. In dem Falle von Crocker handelte es sich um einen 22 jährigen Seemann, bei welchem vor 8 Jahren, angeblich durch den Einfluß rauher Witterung, im Verlaufe von wenigen Tagen sich eine Braunfärbung der Haut entwickelte, die seitdem, konstant bleibend, das Allgemeinbefinden durchaus intakt ließ. Die Bronzierung war eine gleichmäßige, nur die Hände, die Streckseiten der Unterarme und Unterschenkel und die Schleimhäute waren frei. Carringtons Fall gleicht durchaus dem Falle von Crocker, nur war hier die Bronzierung innerhalb 24 Stunden bei einem 25 jährigen Seemann aufgetreten.

Außerdem kommen bei der kaukasischen Rasse Fälle von angeborener resp. ererbter Bronzefärbung zur Beobachtung.

Zur Verwechslung mit M. A. führende Pigmentierung tritt zuweilen auch beim Diabète bronzé (hypertrophische Lebercirrhose mit Diabetes mellitus), bei Pseudoleukaemie, Basedow'scher Krankheit, melanotischen Tumoren und schließlich bei chronischer Arsenvergiftung (Arsenmelanose) auf (v. Mering).

Mithin ergibt sich, daß aus den verschiedenartigsten Ursachen resultierende Hautverfärbungen einen M. A. vortäuschen können, und daß in der Beschaffenheit der letzteren allein kein durchgreifendes differentialdiagnostisches Moment gegeben ist.

Tritt nun zu einer solchen Hautpigmentierung aus irgend einem Grunde noch eine progressive Asthenie und Dyspepsie hinzu, so ist das klinische Bild des M. A. fertig.

Läßt sich in solchen Fällen durch die Anamnese feststellen, daß die Braunfärbung angeboren ist, oder daß sie ihre Aetiologie in einer der anderen oben angeführten Erkrankungen findet, so liegt die Sache natürlich einfach, und ist die Annahme eines M. A. von vornherein ausgeschlossen.

Doch wird es gewiß Fälle geben, in welchen sich eine derartige Präexistenz der Braunfärbung nicht mit Sicherheit feststellen läßt oder das Zurückführen derselben auf bestimmte andere Ursachen schwierig, wenn nicht unmöglich ist; gelangen dann derartige Fälle zur Sektion und wird eine Erkrankung der Nebennieren vermißt, so glaubt man einen Befund vor sich zu haben, welcher direkt der Annahme eines Zusammenhanges

zwischen Bronzefärbung und Nebennierenerkrankung widerspricht.

Man geht wohl nicht fehl mit der Anschauung, daß derartige, durch eine irrtümliche Auffassung der Hautverfärbung veranlaßte Beobachtungen in der Literatur des M. A. eine Rolle spielen und viel Verwirrung in die Lehre vom M. A. gebracht haben.

Als gesichert ist die Diagnose erst dann anzusehen, wenn neben Bronzefärbung die oben geschilderten Hauptsymptome in mehr oder weniger guter Ausprägung vorhanden sind, oder wenn gar in der Nierengegend ein Tumor zu palpieren ist. Selbst Druckempfindlichkeit der Nierengegend dürfte bereits in die Wagschale fallen. Welcher Art aber die Degeneration der Nebennieren sei, kann intra vitam nicht bestimmt, sondern höchstens vermutet werden aus gleichzeitigen tuberkulösen oder carcinomatösen Veränderungen anderer Organe.

Ungemein schwierig und selbst unmöglich kann die Diagnose werden, wenn die Verfärbung der Haut gar nicht oder nur sehr undeutlich ausgeprägt ist, wenn komplizierende Krankheiten vorhanden sind, die ebenfalls Anaemie bewirken, ein Tumor nicht gefühlt wird und die anderen Hauptsymptome nur sehr mangelhaft auftreten.

In solchen Fällen kann es vorkommen, daß man an M. A. gar nicht denkt und bei der Autopsie sehr erstaunt ist, die Nebennieren desorganisiert zu finden (Dornhöfer).

**Therapie.**

Ausgehend von dem modernen Gedanken der Organtherapie hat man in neuester Zeit immer und immer wieder versucht, den M. A. durch Darreichung von Nebennierensubstanz günstig zu beeinflussen. Man läßt entweder frische Nebennieren vom Hammel fein gehackt in Brot genießen oder gibt getrocknete Nebennierensubstanz in Tablettform. Bis jetzt ist kein nennenswerter Erfolg mit dieser Therapie erzielt worden. Verschiedene Male soll, wie einige Autoren berichten, vorübergehend eine Besserung zu beobachten gewesen sein.

Die Fortsetzung dieser therapeutischen Bestrebungen erscheint jedenfalls wünschenswert und sollte in keinem Falle unterlassen werden.

In denjenigen Fällen von M. A., in denen man eine Tuberkulose der Nebennieren vermutete, hat man des öfteren Injektionen von Koch'schem Tuberkulin versucht. Ich führe hier die Resultate an, zu denen Kraemer in einer Arbeit über die Tuberkulinbehandlung des M. A. kommt:

„Demnach gestaltet sich das Resultat unserer Erfahrungen mit dem Tuberkulin in der Weise, daß uns mit diesem Mittel ein wesentliches Heilmittel nicht gegeben ist, immerhin aber ein Mittel, das im Verein mit der anderen seither üblichen Behandlungsweise imstande ist, symptomatisch nominelle Besserung zu erzielen. Bei genauer Individualisierung der einzelnen Fälle und bei richtiger Erwägung der Kontraindikationen für das Tuberkulin wird immerhin, bei der Aussichtslosigkeit der Krankheit auf totale Heilung, ein Versuch

mit dem Mittel, ja schon Solaminis causa für den Patienten gestattet werden dürfen.

Das Hauptprinzip der Behandlungsweise dieser Krankheit bleibt nach wie vor dasselbe, Erfüllung der Indicatio symptomatica, und dieser Anforderung wird meiner Ansicht nach am besten entsprochen, wenn man nach Erb's Rat den Kranken ganz in der gleichen Weise behandelt wie einen Tuberkulösen. Die Berechtigung dieser Forderung ergibt sich aus der Erfahrung, daß der Mehrzahl der Fälle von M. A. eine tuberkulöse Affektion zugrunde liegt."

So spielen denn die tonisierenden Mittel in der Behandlung des M. A. eine große Rolle; kräftigende Diät, Eisen, Chinin, Kreosot u. dergl. werden gewöhnlich angewandt.

Jodkalium, Bromkalium und die Elektrizität hat man versucht, meist ohne Erfolg. Eine systematisch durchgeführte elektrische Behandlung dürfte, wie ich glaube, insoferne berechtigt sein, als sie unter allen Umständen ein gutes Adjuvans der tonisierenden Therapie darstellt.

Rein symptomatisch behandelt man das Erbrechen, die Diarrhoeen und die nervösen Erscheinungen.

Große Vorsicht ist walten zu lassen in der Verordnung von Laxantien; wie die Erfahrung lehrt, tritt hiernach meist bedeutende Verschlimmerung ein.

## Prognose.

Bei unserer Unfähigkeit, den M. A. irgendwie auf die Dauer günstig zu beeinflussen, ist die Prognose durchaus schlecht zu stellen.

In der älteren Literatur wird von etwa 20 geheilten Fällen berichtet, doch wird man diese Berichte im höchsten Grade anzweifeln müssen (Steffann).

In neuerer Zeit wollen Potain, dann Magee je einen Fall mit Ausgang in Heilung gesehen haben. Wie allgemein heute angenommen wird, ist der schließliche Ausgang immer letal, gelegentlich tritt der Tod plötzlich ein.

Vorübergehende Remissionen kommen vor, stets erfolgt aber wieder Verschlimmerung.

### Pathologisch-Anatomische Befunde.

Eine Besprechung der pathologischen Anatomie des M. A. muß vor allem die Organe berücksichtigen, deren krankhafte Veränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit die Grundursachen der ganzen Erkrankung darstellen. Es sind dies besonders die Nebennieren und der Sympathicus.

Die Nebennieren sind bei M. A. fast immer desorganisiert, und zwar handelt es sich in den meisten Fällen (88%) um Tuberkulose in ihren verschiedenen Formen. Die Statistiken von Lewin und ebenso die von Averbeck sind hierfür beweisend.

Die Tuberkulose tritt entweder in Form zunächst umschriebener, dann konfluierender Knoten oder von vornherein in Form einer diffusen, käsigen oder käsig-fibrinösen Entzündung auf, welche zu erheblicher Vergrößerung des Organs und einerseits Erweichung und Einschmelzung der

verkästen Massen, anderseits partieller, fibröser Entartung des Gewebes führen kann (Schmaus).

Häufig bleibt es nicht bei einer gelegentlichen fibrösen Entartung des Gewebes; in solchen Fällen schließt sich meist eine fibröse Umwandlung der Kapsel und des pericapsulären Gewebes an.

Nicht immer sind beide Nebennieren zugleich und in der gleichen Weise ergriffen.

Seltener wie Tuberkulose findet man Tumoren der Nebennieren als Ursache des M. A. In Betracht kommen hauptsächlich Struma suprarenalis s. Adenoma, Carcinome und Sarkome, in Ausnahmefällen Syphilome, Echinococcen und Haematome.

Bisweilen gelangen entzündliche oder auch einfache Atrophie der Nebennieren, abnorme Kleinheit des sonst nicht veränderten Organs, sogar ein- oder doppelseitiges Fehlen der Nebennieren (meist auf traumatischer Grundlage) zur Beobachtung.

Außerdem sah Virchow in einigen Fällen rasch verlaufenen M. A. akute, haemorrhagische Entzündung der Nebennieren, Branwell Verfettung dieser Organe, Renner walnußgroße, cystische Entartung und Hansemann schwach entzündliche Prozesse mit Rindenaplasie.

Weitere pathologische Veränderungen lassen sich bei M. A. am Nervensystem und insonderheit am Sympathicus feststellen.

Eine große Reihe von Forschern hat pathologisch-anatomische Befunde dieser Art erhoben.[1])

[1]) Die Nervenbefunde bei M. A. stammen besonders von: Bartsch, Bürger, Brauer, Fleiner, Hansemann, Jürgens, Nothnagel, Raymond, Trübiger, Virchow, Wolff. Genaueren Nachweis siehe Literaturverzeichnis.

Ich begnüge mich mit einer Zusammenfassung der wichtigsten Tatsachen.

In 8% von M. A. wird nach Lewins Statistik der Sympathicus erkrankt gefunden. Ganz besonders erweist sich das den Nebennieren benachbarte Ganglion coeliacum als degeneriert; in gleicher Weise sind die von diesem zu den Nebennieren ziehenden Nervenstränge, zum Teil aber auch der Splanchnicus und die Spinalganglien schwer verändert. Es handelt sich dabei im wesentlichen um Pigmentatrophie oder um kleinzellige Infiltration der Ganglienzellen.

Häufig sind auch die Ganglienzellen selbst entartet.

Wohl stets ist das Bild so aufzufassen, daß die tuberkulöse, carcinomatöse oder wie immer geartete Erkrankung der Nebennieren auf die Umgebung übergegriffen und dabei den Bauchsympathicus und den Splanchnicus in Mitleidenschaft gezogen hat.

In der kleineren Zahl der Fälle werden die beiden genannten Nervenstämme bei normalen Nebennieren durch Carcinome benachbarter Organe, Aneurysma der Aorta, geschwollene Lymphdrüsen etc. so geschädigt, daß eine Degeneration der oben besprochenen Art eintritt.

Schließlich gibt es Fälle von M. A., wo die beiden Nervenstämme primär erkrankt gefunden werden, jedenfalls ist alsdann keine direkte Ursache der Degeneration nachzuweisen.

Es darf nicht verschwiegen werden, daß von einigen Autoren bei M. A. absolut keine Verände-

rungen am Nervensystem gefunden wurden (Martineau, Pepper, Pio Foà).

Wiederholt wurden fernerhin bei M. A. im Rückenmarke pathologische Veränderungen aufgefunden.

Babes u. Kalindero beobachteten Herderkrankungen im Rückenmark und in den hinteren Wurzeln.

Kleinzellige Infiltration des Rückenmarks, dann Erweichung der verschiedensten Rückenmarksabschnitte, endlich Degeneration der Nervenwurzeln konstatierten Abegg, Posselt, Vucetic u. a.

v. Kahlden ist Gegner dieser Autoren, die einen kausalen Zusammenhang zwischen den beschriebenen Rückenmarksbefunden und dem gleichzeitigen M. A. anzunehmen geneigt sind; er hat zwei Fälle beobachtet, bei denen ohne M. A. und Nebennierenerkrankung diese Rückenmarksdegenerationen bei Phthisis, post mortem, nachzuweisen waren.

Im Darm sind die Solitärfollikel und die Peyer'schen Plaques regelmäßig geschwollen. Die Schleimhaut des Magens ist meistens katarrhalisch verändert, hie und da sieht man Ekchymosen.

Leber und Milz finden sich öfters vergrößert oder amyloid degeneriert.

Das Herz zeigt fast konstant braune Atrophie.

Ueber die pathologisch-anatomischen Befunde an der Haut und an gewissen Schleimhäuten bei M. A. habe ich bereits an anderer Stelle gesprochen.

## Komplikationen.

Von wichtigeren Komplikationen des M. A. sind besonders zu erwähnen die Tuberkulose der Lungen, die im gegebenen Falle wohl immer als die eigentlich primäre Erkrankung aufzufassen ist, weiterhin die Carcinose der verschiedensten Organe.

Interessant sind jene seltenen, von Drummond, Kurella, Oppenheim und Eulenburg veröffentlichten Komplikationen des M. A. mit der Basedow'schen Krankheit.

## Pathogenese.

Ich komme nun in meinen Erörterungen zu einem Abschnitt, der an Wichtigkeit vielleicht alle anderen überragt, handelt es sich doch darum, die Deutungen und Theorien darzulegen, die man zur Erklärung des verwickelten Symptomenkomplexes, den wir M. A. nennen, aufgestellt hat.

Bekanntlich führte Addison selbst die Erkrankung auf pathologische Veränderungen der Nebennieren zurück. Er stützte sich dabei auf eine Reihe von Fällen, bei denen er regelmäßig Nebennierenerkrankung feststellen konnte. Spätere Autoren haben das nur zum Teil bestätigt. Immer mehr häuften sich die Fälle, in denen entweder die Bronzefärbung vorhanden, die Nebennieren aber intakt waren, oder die Bronzehaut fehlte und die Nebennieren desorganisiert gefunden wurden. Dazu kam, daß allmählich auch den Degenerationen im Gebiete des Sympathicus mehr Aufmerksamkeit zugewandt wurde. Alle diese schwer zu

vereinenden Befunde zeitigten zwei Theorien, die sich auch heute noch mehr oder weniger schroff gegenüberstehen. Die eine zieht zur Erklärung der Bronzefärbung, sowie der anderen Symptome des M. A. die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Sympathicus heran, während die zweite den Grund in den krankhaft veränderten Nebennieren sucht.

Der nervösen Theorie näherte sich bereits Addison, wenigstens insofern, als er vereinzelte Symptome der Bronzekrankheit, hauptsächlich die hochgradige Prostration, durch Erkrankung des Sympathicus und des Ganglion semilunare, das in der nächsten Nachbarschaft der Nebennieren liegt, verursacht glaubte.

Weiter gingen Virchow, Lewin, Riesel, die den erkrankten Sympathicus, ganz besonders aber den Plexus coeliacus, für den gesamten Symptomenkomplex des M. A. verantwortlich machten.

In seiner ersten Arbeit schließt sich v. Kahlden dieser Anschauung an, wendet sich jedoch in zwei späteren Arbeiten entschieden von der nervösen Theorie ab. Eingehende mikroskopische Untersuchungen bringen ihn zu der Ansicht, daß die ältere Theorie zu Recht bestehe, nach welcher „die Veränderung der Nebennieren selbst als wesentliche Vorbedingung der eigentümlichen Erkrankung" zu betrachten ist.

Tizzoni ist der Ueberzeugung, daß die Bronzierung der Haut, die Störungen seitens des Digestionstractus, die nervösen Symptome etc. bei M. A. sämtlich durch Nervendegeneration bedingt sind.

Thompson ist ähnlicher Anschauung; nach ihm wird der M. A. durch Reizung des Bauchsympathicus ausgelöst. Die erkrankten Nebennieren oder irgendwelche Läsionen der Sympathicusnerven und Ganglien sollen die den Reiz bewirkenden Faktoren sein.

Lewin und Boer versuchten experimentell eine Lösung der ganzen Frage zu erreichen. Sie exstirpierten oder zerquetschten das Ganglion coeliacum bei einer großen Reihe von Tieren (32 Kaninchen, 2 Hunde). Dobner berichtet über diese Versuche:

„Bei 17 von diesen Tieren wurde das gesamte Ganglion coeliacum, bei anderen 17 das Ganglion coeliacum superius, bei 6 das Ganglion coeliacum inferius entfernt. Dabei blieb die Mehrzahl der Tiere weit länger als bei früheren Experimenten am Leben, nach der Totalexstirpation bis über 30 Tage, nach der Exstirpation des Ganglion coeliacum inferius bis zu 10 Monaten. Bei den Experimenten wurde konstatiert, daß die Ganglia coeliaca sehr schmerzempfindliche Organe sind. Einen Haupteffekt der Exstirpation bildete Parese der Därme, meist mit Diarrhoeen und starkem Meteorismus verbunden. Doch zeigte die histologische Untersuchung keine Veränderung des Darmplexus."

Die Schlüsse, welche die beiden Forscher aus diesen Experimenten ziehen, gehen dahin, daß man sehr wohl den tödlichen Ausgang des M. A. und die Magen- und Darmstörungen als durch Erkrankung des Ganglion coeliacum bedingt ansehen könne, keineswegs aber die Bronzierung und die Anorexie.

Interessant sind die Ergebnisse, zu denen Brauer gelangt. Sorgfältige histologische Studien am Sympathicus in einem typischen Fall der Klinik zu Bonn, dann auch die sich oft widersprechenden Literaturangaben führen ihn dazu, daß „Sympathicusaffektion und M. A. nicht in festgefügter Wechselbeziehung stehen, daß der letztere nicht aus ersterer heraus zu erklären ist. Eher ist es möglich, daß in Abhängigkeit von der uns noch unbekannten Ursache des M. A. oder infolge der starken Kachexie sekundäre Störungen im sympathischen Systeme entstehen und so vielleicht einzelne Symptome der Krankheit hervorrufen oder beeinflussen" (Goldschmidt).

Der verhältnismäßig kleinen Zahl von Autoren, die an die Richtigkeit der nervösen Theorie glauben, steht eine große Reihe von Forschern gegenüber, die an der alten Addison'schen Grundansicht festhalten, daß die erkrankten Nebennieren die Hauptrolle bei dem M. A. spielen.

Schon früh erkannte man, daß Untersuchungen über die Funktionen der Nebennieren jedenfalls Licht in die ganze Frage des M. A. bringen würden. Bevor ich jedoch auf diese Untersuchungen eingehe, will ich kurz die Entwicklungsgeschichte und die Anatomie der Nebennieren streifen.

Hinsichtlich der entwicklungsgeschichtlichen Seite der Nebennierenforschung zitiere ich Hertwig; er sagt:

„Bekanntlich unterscheidet man bei den Nebennieren zwei verschiedene Substanzen, die bei den Säugetieren nach ihrer gegenseitigen Lage

als Mark und Rinde beschrieben werden. Die meisten Forscher nehmen für sie einen doppelten Ursprung an. Das Mark lassen sie von den Ganglienanlagen des sympathischen Grenzstranges abstammen, daher denn in manchen Lehrbüchern die Nebennieren auch beim Sympathicus abgehandelt werden. Dagegen herrschen über die Entwicklung der Rindensubstanz, welche bei den Selachiern als eine besondere Drüse, die Zwischenniere, auftritt, sehr verschiedene Auffassungen. Einige Forscher leiten sie von Anhäufungen von Bindegewebszellen ab, welche sich am vorderen Abschnitt der Urniere im Verlauf der unteren Hohl- und Kardinalvene bilden, andere dagegen schreiben ihr einen epithelialen Ursprung zu, sind aber hierbei auch wieder verschiedener Meinung, ob das Coelomepithel oder Epithelstränge der Urniere durch besondere Wucherungen das Baumaterial für die Rindensubstanz der Nebenniere liefern. Die ganze Frage ist daher zur Zeit nichts weniger als spruchreif.

Während der Entwicklung scheinen zuweilen kleine Partien sich von der Nebennierenrinde abzutrennen und in der Nachbarschaft der Geschlechtsorgane zu bleiben, deren Lageveränderungen sie mit durchmachen. So erklären sich wohl die von M a r c h a n d beobachteten accessorischen Nebennieren im breiten Mutterband."

Die neuere anatomische Forschung sieht in den Nebennieren nicht rein nervöse Organe, sondern vielmehr Drüsen, die in naher Beziehung zu dem Blutgefäßsystem stehen. Die Nebennieren sind als Blutdrüsen aufzufassen. Die Nerven der

Nebennieren sind Drüsennerven, die jedenfalls auf die Bildung der Substanzen, die von den Nebennieren in das Blut übergehen, einen großen Einfluß haben (Funk, Grünhagen, Kölliker u. a.).

Vor allem wird die Marksubstanz der Nebenniere infolge ihres anatomischen Baues als besonders zur Sekretion befähigt angesehen, während die Rindensubstanz eine nur untergeordnete Rolle zu spielen scheint (Chvostek).

Auf Grund anatomischer Studien über die Nebennieren kommt Auld zu folgenden Schlüssen: „Die Marksubstanz ist der wesentliche Bestandteil, die Rinde ist von geringer funktioneller Bedeutung. Die Funktion des Marks besteht einerseits in der Sekretion einer colloidähnlichen Masse, die in das Blut übergeht und einen trophischen Einfluß, besonders auf den Sympathicus ausübt, andererseits nehmen die Sekretionszellen des Markes Bestandteile aus dem Blute auf und zwar Pigmentmassen und Erythrocyten, die durch Fermentwirkung in farblose Substanz verwandelt werden.“ Eine Bestätigung dieser letzten Angabe kann ich in der Literatur nicht finden.

Die wesentlichste Förderung erfuhr die Nebennierenforschung und damit die Lehre vom M. A. ohne Zweifel durch eine Reihe von Tierexperimenten, die hauptsächlich Klarheit über die physiologischen Funktionen der Nebennieren brachten.

Im Jahre 1855 beobachtete Brown-Séquard, daß die gleichzeitige Exstirpation beider Nebennieren in kürzester Zeit den Tod der Versuchstiere herbeiführte. Als Todesursache fand

er Anhäufungen von Pigment im Blutgefäßsystem und reichliche Pigmentembolien. Er bezeichnete, auf diese Ergebnisse gestützt, die Nebennieren als direkt lebenswichtige Organe.

Hultgreen und O. Andersson beschreiben, nach Tigerstedt, das nach der Entfernung der Nebennieren sich zeigende Krankheitsbild folgendermaßen: „Nach der Operation erholt sich das Tier binnen einiger Stunden wieder und zeigt in den nächsten Tagen außer einer herabgesetzten oder völlig aufgehobenen Freßlust nichts Krankhaftes. Während der letzten 24 Stunden vor dem Tode, oder bei langsamerem Verlauf noch früher wird das Tier stumpf, sitzt meist still und zeigt, was besonders bei den Katzen in auffälliger Weise der Fall ist, bei seinen Bewegungen Schwäche und Unsicherheit in den hinteren Extremitäten. Gleichzeitig hiermit beginnt die Temperatur zu sinken. Unter fortwährendem Sinken der Temperatur nehmen die Apathie und die Schwäche des Tieres immer mehr zu. Die Katzen liegen zumeist mit der Schnauze am Boden und folgen mit ihren halbgeschlossenen Augen dem, was um sie herum vorgeht, nicht, wie gewöhnlich, mit Interesse, auch reagieren sie bei Reizung schlechter und langsamer als früher. Sie gehen schwankend und unsicher, mit einer eigentümlichen Steifheit in den hinteren Beinen. Beim Herabspringen von einem Gegenstande fallen sie leicht um. Sie ermüden schon bei geringer Bewegung und liegen dann lange in tiefer Prostration. Diese Kraftlosigkeit nimmt immer mehr zu, und schließlich stellt sich Dyspnoë ein, die Atmung wird tief und langsam,

die Herztätigkeit retardiert und unregelmäßig, worauf das Tier stirbt. Krämpfe kommen bei Katzen und Hunden nicht oder selten vor, sind aber bei den Kaninchen ziemlich häufig."

Spätere Forscher haben die grundlegenden Angaben Brown-Séquards nicht bestätigen können.

Gratiolet und Philipeaux, Harley, Perusino, Nothnagel u. a. gelang es, die Tiere trotz Exstirpation noch monatelang am Leben zu erhalten. Ging eines der Tiere zugrunde, so nahmen sie an, daß der Tod auf Verletzungen der Nachbarorgane zurückzuführen sei.

Die Resultate der Versuche Tizzoni's dagegen leiten wieder zu den Anschauungen Brown-Séquards zurück. Tizzoni konnte Tiere mit exstirpierten Nebennieren 3 Jahre am Leben erhalten, aber schließlich gingen sie doch alle zugrunde. Nach ihm ist der Tod der Tiere eine Folge der Nebennierenexstirpation, nicht der gesetzten Nebenverletzungen. Die oben genannten Forscher haben, wie er glaubt, die Tiere nicht lange genug beobachtet. Bei der Sektion der Tiere fand er Veränderungen im Rückenmark, Gehirn und in den peripheren Nerven; als Grund dafür nimmt er weitergeleitete Sympathicusdegeneration an.

Die Ursache für das gelegentlich noch jahrelang währende Leben der exstirpierten Tiere findet Szymonovicz in einfacher und einleuchtender Weise in einer unvollkommenen Exstirpation der Nebennieren. Eine mangelhafte Exstirpationsmethode ließ eben Nebennierenteile zurück.

Die folgenden Beobachtungen bestätigen diese Ansicht.

Werden die Nebennieren nicht total entfernt, so können, wie Nothnagel, dann auch Gourfein zeigen, die Reste sich regenerieren und völlig die Funktionen der Nebennieren erfüllen, wodurch der tödliche Ausgang sich verzögert, bisweilen sogar das Leben der Tiere gerettet wird. Nebenbei ist dies ein guter Beweis für die Richtigkeit der Anschauung Tizzoni's, daß nicht die Operation der Exstirpation an und für sich oder die gesetzten Nebenläsionen den Tod der Tiere herbeiführen, denn die Schwere des operativen Eingriffs ist natürlich die gleiche, ob nun partielle oder totale Exstirpation vorgenommen wird. In derselben Richtung beweisend, ist auch der Umstand, daß keine Erkrankung des Tieres eintritt, wenn man die Nebennieren von allen ihren Verbindungen löst, sodaß sie nur durch ihre Gefäße mit dem Körper in Verbindung stehen (Tigerstedt).

Nicht selten übernehmen im Falle der Totalexstirpation auch die accessorischen Marchand'schen Nebennieren im breiten Mutterband die Rolle der Nebennieren (Stilling).

Wird nur eine Nebenniere exstirpiert, so hypertrophiert die andere (Simmonds). Die einseitige Exstirpation wird ohne besondere Störung vertragen (Szymonovicz, Cybulski u. a.). Außerdem bewiesen Abelous und Langlois durch ihre Tierversuche, daß völlige Zerstörung einer Nebenniere schwere Ernährungsstörungen, teilweise Zerstörung beider Nebennieren hochgradige Abmagerung und lebensgefährliche Erscheinungen verschiedenster Art zur Folge haben.

Die beiden Forscher beobachteten fernerhin die wichtige Tatsache, daß beim Ausfall der Nebennierenfunktion sich im Körper Gifte anhäufen, wie sie in gleicher Weise nach Muskelanstrengung auftreten. Der Gedanke liegt deshalb nahe, den Tod nach Totalexstirpation als Folge einer Autointoxikation aufzufassen.

Huismans erweiterte diese Theorie dahin, daß außer den durch die Muskelaktion gebildeten Toxinen auch toxische Stoffe der Darmfäulnis, wie Milchsäure, Phosphor etc. durch die Nebennieren unschädlich gemacht würden.

Abelous und Langlois beschritten den Weg des Experiments. Sie fanden, daß die Lebensdauer der exstirpierten Tiere bedeutend verlängert wird, wenn man ihnen wässerige Auszüge von Nebennierensubstanz injiziert, ebenso gehen alsdann auch die übrigen Krankheitserscheinungen zurück.

Bruno injizierte das Blut von Addison-Kranken einer Reihe von Fröschen. Die Resultate waren folgende:

1. Doppelseitig operierte Tiere starben sämtlich nach einem Zeitraume von 16—72 Stunden.

2. Doppelseitig operierte Tiere erhielten 1 bis 2 ccm Addisonblutserum 20 Stunden nach der Operation in die Vena centralis eingespritzt und starben zwischen 1—24 Stunden nach der Injektion.

3. Doppelseitig operierte Frösche, denen 1 bis 2 ccm Adisonblutserum in den dorsalen Lymphsack injiziert waren, starben nach 24—48 Stunden.

4. Doppelseitig operierte Tiere, die 1—4 ccm normales Blutserum in den dorsalen Lymphsack

injiziert bekamen, starben zwischen 36—60 Stunden (Goldschmidt).

Die Frösche, denen Addisonblutserum injiziert wurde, starben also einige Stunden früher als die, welche normales Serum eingespritzt bekamen. Das würde immerhin für eine — wenn auch nicht sehr große — Toxität des Addisonblutserums sprechen.

Aehnlich waren auch die Resultate anderer Forscher, die das Blut von Kaninchen, denen die Nebennieren exstirpiert waren, Fröschen injizierten.

Ohne Schwierigkeit ergeben sich aus den besprochenen Versuchen folgende mehr oder weniger gut begründete Schlüsse:

Die Nebennieren sind lebenswichtige Organe; beiderseitige totale Zerstörung resp. Entfernung führt in kurzer Zeit den Tod herbei, jedoch genügen Nebennierenreste oder eine Nebenniere zur Erhaltung des Lebens.

Accessorische Nebennieren vermögen bisweilen die Nebennieren zu ersetzen.

Der nach totaler Ausschaltung der Nebennieren eintretende Tod ist teilweise wohl aufzufassen als Folge einer Autointoxikation (nach Marino, Zucco, Raph. Suppino eine Art Curarisation) mit Ausgang in rapide, progressive Lähmung.

Eine Funktion der Nebennieren besteht vielleicht darin, Stoffe zu erzeugen, welche die Gifte (nach Albanese Neurin) verändern, neutralisieren oder zerstören, die sich infolge der Muskeltätigkeit (eventuell auch der Darmtätigkeit) bilden

und sich nach Zerstörung der Nebennieren im Körper anhäufen (Goldschmidt).

Damit ist aber nur zu einem Teile die große und wichtige Rolle, welche die Nebennieren im Körperhaushalt spielen, erschöpft. Man neigt heute dazu, die oben entwickelte Anschauung der Autointoxikation des Organismus, und die durch Nebennierenstoffe erfolgende Entgiftung als möglich, aber keineswegs als gesichert anzuerkennen; dagegen erscheinen die Untersuchungen, die besonders in neuerer Zeit angestellt, eine zweite Nebennierenfunktion zum Gegenstand haben, von weitaus größerer Bedeutung und Beweiskraft.

Diese Forschungen haben alle das eine gemeinsam, daß stets Nebennierenextrakte injiziert wurden.

Oliver und Schäfer injizierten Nebennierenextrakte und sahen dabei, daß der Blutdruck sehr erheblich zunahm. Als Grund dafür fanden sie eine starke Kontraktion der Gefäße, hervorgerufen durch Einwirkung der Extrakte auf die Muskelzellen des Herzens und der Arterien. Die Herzaktion und die Pulse waren verlangsamt, jedenfalls infolge Reizung der Vaguscentra. Endlich zeigten die Kontraktionen der Skelettmuskulatur eine abnorm lange Dauer. Nach beiden Autoren sind die Nebennieren Drüsen mit innerer Sekretion, die die Aufgabe haben, den Tonus der Muskulatur, insbesondere den Tonus des gesamten Gefäßsystems, zu erhalten.

Szymonovicz und Cybulski stellen auf Grund eingehender Versuche eine Reihe von Sätzen auf, von denen ich folgende zitiere:

1. Die Exstirpation beider Nebennieren ruft eine bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks hervor; der Puls wird klein.

2. Die intravenöse Jnjektion der Nebennierenextrakte bedingt vor allem eine bedeutende Blutdrucksteigerung, Verlangsamung und Verstärkung der Herzaktion.

3. Das Blut der Nebennierenvene erzeugt, in den Kreislauf eines anderen Tieres gebracht, dieselben Symptome wie die Nebennierenextrakte, wenn auch in geringerem Grade.

4. Die Aufgabe der Nebennieren besteht darin, eine Substanz zu bilden und dem Blute zuzuführen, welche bestimmt ist, konstant die Tätigkeit der vasomotorischen Centra der Vagi und Acceleranten, sowie der Atmung anzuregen und diese Centra gleichsam im Zustande einer permanenten tonischen Spannung zu erhalten.

5. Die von vielen Autoren ausgesprochene Hypothese von der entgiftenden Tätigkeit der Nebennieren erscheint entbehrlich, da der Ausfall der tonisierenden Einwirkung auf die erwähnten lebenswichtigen Centra allein vollkommen ausreicht, um die nach der Exstirpation der Nebennieren auftretenden Erscheinungen zu erklären.

Den zweifelhaften Punkt ob die supponierten tonisierenden Nebennierenstoffe central oder peripher ihre Wirksamkeit entfalten, lösten V e l i c h und weiterhin B i e d l durch eine Reihe von Versuchen, die ergaben, daß die Einwirkung auf die peripheren Apparate der Gefäße stattfindet. Allerdings werden nach den Erfahrungen von C y o n nebenbei auch das Gefäßnervencentrum im Kopf-

mark, sowie das Centrum der beschleunigenden Herznerven erregt.

Nach Tigerstedt, der die angeführten Ergebnisse bestätigt, sind die allgemeinen Wirkungen einer Einspritzung des Nebennierenextraktes folgende:

„Der Blutdruck nimmt sehr erheblich zu. Dies ist bedingt teils durch eine auch am isolierten Herzen bezw. Herzmuskel nachweisbaren verstärkten Herzaktion, teils durch eine starke Kontraktion der kleinen Arterien, welche auch bei durchschnittenem Halsmark oder nach Durchschneidung der entsprechenden Nerven, sowie am Frosch mit zerstörtem centralen Nervensystem hervortritt und also, zum großen Teil wenigstens, von einer Einwirkung des Extraktes auf die Gefäßmuskulatur selbst hervorgerufen wird.

Die Blutdrucksteigerung nach einer Einspritzung dauert nur wenige Minuten und geht dann allmählich zurück.

Die Kontraktionen der Skelettmuskulatur werden höher und ausgezogener. Die Atmung zeigt leichte Verflachung.

Wird die Injektion (subkutan) an Tieren gemacht, denen die Nebennieren exstirpiert wurden, so bessert sich das Allgemeinbefinden der Tiere; ihr Leben wird um etwa 24 Stunden verlängert.

Wenn einem normalen Tiere Nebennierenextrakt in größerer Menge eingespritzt wird, so treten besonders bei intravenöser Injektion starke Giftwirkungen auf, welche zum Tode führen."

Langley sah nach Injektion von Nebennierenextrakt eine Reizung des sympathischen

Systems, die sich äußerte in Hemmung der Sphinkteren des Magens und des Darmes, in Mydriasis, Kontraktionen des Uterus, in Aufhören der Magen-, Darm- und Gallenblasentätigkeit.

Boruttau konnte ebenfalls durch Extrakt-Einspritzung Stillstand in den Bewegungen der Darmmuskulatur erzielen.

Die Musculi dilatator pupillae, retractor membr. nict., ebenso die glatten Lidmuskeln kontrahieren sich unter der Einwirkung des Nebennierenextraktes und zwar durch die direkte Einwirkung desselben auf die Muskeln selbst (Lewandowsky).

Spina sah nach Injektion von Nebennierenextrakt außer Erhöhung des Blutdrucks Gehirnhyperaemie und regere Bildung von Cerebrospinalflüssigkeit.

Einen großen Schritt weiter in der Nebennierenforschung tat man, als es gelang, die blutdrucksteigernde Substanz der Nebenniere rein darzustellen.

Schon längst hatte man eine Menge Körper in den Nebennieren nachgewiesen, so verschiedene Chromogene, dann Salze, Fette, Lecithin, Neurin, Glykogen, Myelin, Taurocholsäure, Hippursäure etc., aber erst S. Fraenkel gelang es, aus den Nebennieren eine krystallisierbare, in Wasser und Alkohol lösliche Substanz, die nicht von Säuren, wohl aber von Alkalien zerstört wird, darzustellen. Er nannte sie ihrer blutdrucksteigernden Wirkung wegen Sphygmogenin.

Mühlmann konnte das Sphygmogenin spalten, als Spaltungsprodukt bekam er Brenzkatechin.

v. Fürth endlich isolierte den blutdruckerhöhenden Bestandteil, nach ihm dürfte es sich um eine zur Pyridinreihe in Beziehung stehende Substanz handeln, die an einem ringförmigen Kerne zwei Hydroxylgruppen in Orthostellung trägt (Suprarenin). Sie hat eine alkalische Reaktion und bildet mit Säuren Salze.

Ihre empirische Formel ist nach Takamine $C_{10}H_{15}No_3$, nach Abel $C_{10}H_{13}No_3$, $^1/_2H_2O$, nach Pauly $C_9H_{13}NO_3$. Der Gehalt der Nebennieren an dieser Substanz soll etwa 0,1%—0,17% betragen.

v. Fürth erzielte bei Einspritzung von nur 0,000017 g des Suprarenins (als Eisenverbindung) pro Kilogramm, Moore und Purington sogar bei 0,000004 g eines gereinigten Nebennierenextraktes eine Drucksteigerung (Tigerstedt).

Takamine stellte die Substanz krystallinisch dar und gab ihr den Namen Adrenalin.

Bei einer Injektion von nur 0,0000013 g Adrenalin pro Kilogramm steigt der Blutdruck um 14 mm Hg. Die in den Nebennieren gebildete Substanz scheint in den Zellen der Marksubstanz in Form von Körnchen angelagert zu sein, und zwar kann ihre Zahl so groß sein, daß die Zelle ganz von denselben ausgefüllt wird. Die wirksame Substanz ist nur im Mark der Nebenniere enthalten (Tigerstedt).

Jacoby will aus der Rinde der Nebenniere eine klare Flüssigkeit gewonnen haben, die ein Ferment „Aldehydase“ enthalten soll, das Aldehyde oxydiert.

Bei einem Ueberblick über die ganze Frage, glaube ich, ist folgender Schluß gerechtfertigt.

Einerseits scheint aus vielen Erfahrungen hervorzugehen, daß die Nebennieren eine Reihe von Substanzen zerstören, welche für den Körper schädlich sind, andererseits steht fest, daß die Nebennieren Substanzen bilden, welche den Tonus der Skelettmuskulatur und der Gefäßmuskeln (Herz mit einbegriffen), zum großen Teil wenigstens, durch direkte Einwirkung erhöhen.

Die Anwendung der gewonnenen Erkenntnis über die Nebennierenfunktionen auf die Lehre vom M. A. liegt nun sehr nahe, und man muß jedenfalls den Forschern zustimmen, die das Wesen des M. A. in einer mehr oder weniger weitgehenden Erkrankung resp. Zerstörung der Nebennieren erblicken.

Eine Reihe von wichtigen Symptomen des M. A., wie Asthenie, Adynamie, die Störungen von seiten des Digestionstraktus und wohl auch die psychischen Störungen lassen sich leicht daraus erklären, anders jedoch die Erscheinung der Hautpigmentierung bei M. A. Es geht nicht an, die Bronzierung in einen direkten Kausalnexus zu den erkrankten Nebennieren zu bringen.

Ein großes Gewicht legen viele Autoren bei der Erörterung der Addison'schen Pigmentierung auf die Art der Pigmentbildung.

Fast alle Forscher, die sich mit dieser Frage eingehend befaßt haben (Nothnagel, v. Kölliker, v. Kahlden, Post, Raymond u. a.) neigen der Ansicht Karg's zu, der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Endergebnis ge-

langte, daß der Vorgang der Addison'schen Pigmentierung genau geradeso erfolge wie bei der normalen Pigmentbildung.

So spricht sich Nothnagel folgendermaßen aus: „Anzunehmen ist bei der vollständigen anatomischen und histologischen Uebereinstimmung der Verhältnisse bezüglich der Pigmentbildung der normalen Haut einerseits, andererseits der Pigmentierung bei M. A., Gravidität, Phthisis und Carcinom, daß der Vorgang dort wie hier der gleiche ist."

Dies wird von v. Kölliker bestätigt, wenn er sagt: „Zum Schluß die Bemerkung, daß wahrscheinlich auch pathologische Pigmentierungen von Oberhautgebilden dieselben Verhältnisse zeigen werden wie die normale Färbung."

Das Pigment findet sich beim M. A. im Rete Malpighi, hauptsächlich in den tiefen Zelllagen, unmittelbar über dem Papillarkörper und von da nach der Epidermisoberfläche hin abnehmend.

Hinsichtlich der Art und Weise, wie die verschiedenen Forscher sich das Pigment dorthin gelangt denken, kann man drei Gruppen von Ansichten über die Entstehung des Hautpigments unterscheiden.

Die erste, ältere Theorie, welche das Pigment in den Zellen des Rete Malpighi selbst entstehen läßt, dürfte jetzt nur noch wenige Anhänger zählen. Die hauptsächlichsten Vertreter dieser Anschauung sind Averbeck und Burger.

Zur zweiten Gruppe gehören diejenigen, welche, ganz allgemein ausgedrückt, eine Ein-

schleppung des Pigments auf dem Blutweg supponieren (Riesel, Demiéville u. a.).

Die dritte Gruppe endlich bilden diejenigen Forscher, die durch eigentümliche Zellen das Pigment, gleichgültig woher, in letzter Linie dasselbe stammt, in das Rete Malpighi transportieren lassen. Ihr gehören vornehmlich die neueren Beobachter an (Abegg).

Nach diesen wird bei der normalen Pigmentbildung und geradeso bei dem M. A., das Pigment von den sogenannten Chromatophorenzellen, die besonders in der Umgebung der Papillargefäße sich befinden, gebildet. Die Chromatophorenzellen, beladen mit Pigmentkörperchen, rücken allmählich gegen die Epidermis, d. h. gegen das Rete Malpighi hinauf und werden durch eine Art Phagocytose von den Retezellen aufgenommen.

Auf welche Weise nun, und aus welchen Stoffen das Pigment in letzter Linie gebildet wird, ist bis heute völlig unklar. Die einen nehmen an, daß es dem Blute entstamme (Zerfall roter Blutkörperchen), andere, daß es aus irgend einer im Plasma enthaltenen ungefärbten Muttersubstanz entstehe.

Ersterer Anschauung ist besonders Pförringer, der direkt Austritt von Pigment aus den Gefäßen beobachtet haben will, letzterer Pansini und Benenatti, die auf die alte Averbeck'sche Theorie zurückkommen und angeben, daß das Pigment nicht vom Blute herrühre, sondern seinen Ursprung im Protoplasma der Zellen des Rete Malpighi habe.

Wenn auch die feineren Vorgänge bei der

Addison'schen Pigmentierung bis jetzt noch in Dunkel gehüllt sind, so ist man doch hinsichtlich der auslösenden Ursachen zu einer gewissen Klarheit gelangt.

Vulpian stellte fest, daß bei Fröschen Aenderungen ihrer Hautfarbe von bestimmten Gefäßnerven (Sympathicus) abhängig sind.

Nach Raymond ist bei manchen Tierklassen die Abhängigkeit der Tätigkeit der „Chromoblasten" vom Nervensystem sicher erwiesen; er ist der Ansicht, daß man diese Tatsache auf den Menschen übertragen könne.

Ohne Zweifel werden auch beim Menschen Pigmentbildung und Pigmentmangel durch Einwirkungen von seiten des Nervensystems stark beeinflußt. Bei Krankheiten der peripheren Nerven und des Rückenmarks kann das Hautpigment eine Vermehrung oder Verminderung erfahren (v. Mering).

Caussade glaubt, daß die Asthenie, die Darmstörungen etc. beim M. A. durch Intoxikation, hervorgerufen durch die erkrankten Nebennieren, veranlaßt seien, während eine sekundäre Erkrankung des Bauchsympathicus die Hautpigmentierung verursache.

Vor allem ist es Neusser, der beim Vergleiche der Pigmentierung der Haut bei chronischer Arsenvergiftung mit der Pigmentierung bei M. A. zu dem Schlusse gelangt, daß das Wesen der Addison'schen Pigmentanhäufung auf einer Innervationsstörung im Bereich des Sympathicus beruhe, daß weiterhin die Nebennieren gar nichts mit der Bildung oder Zerstörung von Pigment oder

von supponierten Pigmentvorstufen zu tun haben. Nur dann führt nach Neusser eine Nebennierenerkrankung zu übermäßiger Pigmentierung, wenn der Sympathicus sekundär mit erkrankt ist. In seiner diesbezüglichen Arbeit heißt es:

„Die Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute ist kein integrierender Bestandteil des Addison'schen Symptomenkomplexes und hat zwar hohe diagnostische, aber keine prinzipielle Bedeutung für denselben. Sie ist kein direktes, sondern ein indirektes Nebennierensymptom, das nur durch Vermittlung des allgemein oder lokal geschädigten Sympathicus entsteht."

Sante Venanzi ist ebenfalls der Ansicht, daß die Nebennieren einen direkten Einfluß auf die Pigmentierung beim M. A. nicht haben.

Zu erklären bleiben noch jene dunklen Fälle von M. A., in denen Veränderungen des abdominalen Sympathicus nicht gefunden werden, dagegen solche der Nebennieren oder auch umgekehrt Degeneration des Sympathicus und gesunde Nebennieren; Gioffredi und Zinno vermuten den Grund besonders für die letztere Art der Fälle in funktionellen, nervösen Störungen der Nebennieren, Gabbi vermutet ihn in einer Nebenniereninsufficienz.

Ich bin damit zum Schlusse meiner Ausführungen über den M. A. gekommen. Die Literatur über diese Krankheit ist eine ungemein große; ich habe mich deshalb darauf beschränkt, nur das Wichtigste, was bis heute über das Wesen und den Ursprung des M. A. gefunden worden ist, in knappen Umrissen darzulegen.

Es sei mir nun gestattet, zur Bereicherung der Casuistik über einen Fall von M. A. zu berichten, der vom 1. Juni 1905 bis zum 15. Juni 1905 in der I. medizin. Klinik des Herrn Professor Dr. J. v. Bauer zur Beobachtung gelangte.

**Fall aus der I. med. Klinik zu München.**

J. J., 55 Jahre alt, ehemaliger Geschäftsführer. Eintritt in das Krankenhaus l. d. I. zu München 1. Juni 1905. Tod 15. Juni 1905 5.55 a. m.

Anamnese:

Der Vater des Patienten ist an Typhus, die Mutter an einem Schlaganfall gestorben. Eine Schwester starb an Carcinoma uteri. Zwei Geschwister starben in kindlichem Alter. Eine Schwester lebt und ist gesund.

Als Kind hatte Patient Masern und Wasserpocken durchzumachen. Bis zum Jahre 1904 will Patient immer gesund gewesen sein. Im Winter 1904 erkrankte er an „Influenza" und war 3 Monate lang gezwungen, das Zimmer zu hüten; es blieb danach für längere Zeit Mattigkeit und Schwäche zurück.

Seit etwa 14 Tagen nun fällt es dem Patienten auf, daß er fast gar keinen Appetit mehr hat. Gleichzeitig traten an den Beinen dunkelblaue Flecken auf, die anfangs nach einigen Tagen wieder verschwanden, seit ungefähr 6 Tagen jedoch dauernd blieben.

Patient gibt an, daß er von Jugend auf schon eine sehr dunkle, schwarzbraunne Gesichtsfarbe gehabt habe, auch die Handrücken seien von der-

selben Farbe gewesen, Seit ca. 8 Tagen aber bemerkt er, daß die Farbe des Gesichts fortgesetzt dunkler wird, und daß besonders das „Weiße" der Augen allmählich einen bräunlichen Ton bekommt.

Ueber sonstige Beschwerden hat Patient nicht zu klagen, er hat seit einiger Zeit leichten Husten ohne Auswurf, kein Kopfweh, kein Herzklopfen, nur bisweilen etwas Atemnot beim „Gehen in starkem Wind".

Stuhl angehalten. Potatorium: 5—6 Gl. Bier und einige Schoppen Wein tägl. Geschlechtliche Infektion negiert.

Objektiver Befund:

Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann mit ziemlich gut entwickelter Muskulatur, mäßigem Fettpolster und von etwas reduziertem Ernährungszustand. Die Gesichtsfarbe, die Farbe der Handrücken, die des Penis und des Scrotums ist tief schwarzbraun, die übrige Hautfarbe etwas heller.

Die Lippen zeigen eine dunkle Verfärbung; die Conjunctivae bulbi sind leicht gebräunt; die Schleimhäute anaemisch; die Zunge ist belegt und rissig.

Am rechten Oberschenkel, an dessen Innenfläche, sowie am Knie und Knöchel, ebenso auf dem rechten Fußrücken und auf den Zehen befinden sich große, dunkelblaurote Suffusionen. Am r. Unterschenkel außerdem geringes Oedem. Am l. Knöchel ebenfalls blaurot verfärbte Stellen.

Thorax: Der Th. ist kurz und gedrungen, dehnt sich bei der Atmung gleichmäßig aus.

Es besteht eine ziemlich große Struma.

Die Lungen-Lebergrenze steht am oberen Rand der 6. Rippe. Lungengrenzen H. U. beiderseits 12. BW. Die Perkussion ergibt R. H. O. eine mäßige Schallverkürzung; die Auskultation überall Vesikuläratmen, hie und da einige Rasselgeräusche. Respiration: 26.

Das Herz allseitig etwas verbreitert. Spitzenstoß im 5. ICR., ein wenig außerhalb der Mammillarlinie. Töne leise, rein. Puls 100.

Abdomen: Nirgends Druckempfindlichkeit. Leber etwas vergrößert, der untere Rand ist fühlbar; Konsistenz vermehrt. Das Abdomen leicht aufgetrieben, in den abhängigen Partien Dämpfung. Milz unbedeutend vergrößert.

Nervensystem: Die Pupillen reagieren gut. Patellarreflexe vorhanden. Psychische Störungen nicht nachzuweisen.

Urin: Spez. Gewicht 1010. Reaktion sauer. Kein Eiweiß. Zucker in Spur. Kein Indikan. Diazoreaktion negativ. Urobilin ist nachzuweisen, Bilirubin dagegen nicht.

Temperaturen: 37,0, 38,2 (1. VI.).

Verlauf:

Vom 2. VI. bis 5. VI. ändert sich der Zustand des Kranken gar nicht. Subjektives Befinden leidlich, Appetit schlecht. Die Temperatur schwankt zwischen 36,0 und 38,2; die Respiration zwischen 26 und 36. Puls um 100. Im Urin verschwindet

der Zucker, sonst keine Aenderung des Urinbefundes gegenüber dem 1. VI.

6. VI. Die Oedeme haben abgenommen, die Suffusionen am r. Knie und Oberschenkel sind fast verschwunden, dagegen die Suffusionen auf dem r. Fuß nach wie vor sehr stark. Organbefund unverändert.

Subjektives Befinden ziemlich gut. Appetit sehr gering, Patient ißt nur Suppe. Schlaf schlecht. Temperaturen: 36,9, 38,0. Puls: 100. Urin: spez. Gew. 1012. Reaktion sauer. Eiweiß in Spur. Kein Zucker. Kein Indikan. Diazoreaktion negativ. Kein Urobilin. Kein Bilirubin.

Vom 7. VI. bis 11. VI. ist im Befinden des Patienten ein entschiedener Rückgang zu bemerken. Die Kräfte nehmen ab. Die Nahrungsaufnahme läßt infolge der hochgradigen Appetitlosigkeit des Kranken zu wünschen übrig. Subjektives Befinden schlecht. Schlaf unruhig. Organbefund unverändert. Die Morgentemperatur schwankt zwischen 36,0 und 37,0, abends steigt die Temperatur meist bis 38,6. Puls zwischen 98 und 110. Die Respiration leicht beschleunigt (20—30). Urin: keine Aenderung des Befundes gegenüber dem 6. VI. Eiweiß in Spur. Dauernd kein Zucker. Die Blutuntersuchung ergibt ein normales Blutbild. Der Haemoglobingehalt etwas reduziert.

12. VI. Patient fühlt sich matt und schwach. Die Atmung geht schnell und oberflächlich. Die Extremitäten fühlen sich kalt an. An der Innenseite des r. Oberschenkels sind einige neue kleine Sugillationen entstanden. Das Sensorium stark getrübt. Appetit schlecht. Temperaturen: 37,0,

37,8. Puls 102, ziemlich kräftig und regelmäßig. Respiration beschleunigt (30).

13. VI. Patient atmet schwer und mühsam. Die Extremitäten kalt. Puls noch gut, 84 in der Minute. Auf Anreden antwortet Patient kaum, murmelt vor sich hin. Nahrungsaufnahme mangelhaft. Temperaturen: 37,0, 37,8.

14. VI. Patient schwer benommen. Temperaturen: 37,0, 36,2

Den 15. VI. morgens 5.55 erfolgt der Exitus letalis.

Die klinische Diagnose war gestellt worden auf: Morbus Addisonii. Lungen suspect. Adipositas cordis?

Die Behandlung richtete sich vor allem darauf, durch roborierende Diät und einige tonisierende Mittel die Kräfte des Kranken zu heben. Sehr erschwert wurden diese therapeutischen Bestrebungen durch die weitgehende Appetitlosigkeit des Kranken. Organtherapie wurde nicht versucht.

Am 16. VI. wurde die Sektion ausgeführt, sie hatte folgendes Ergebnis:

Ziemlich große, kräftig gebaute Leiche. Körperlänge 167 cm. Körpergewicht 60 kg. Die Hautdecke von gelbbrauner Farbe; namentlich die Gesichtshaut, die Haut der Handrücken, des Penis und des Scrotums braun verfärbt. Totenflecken mäßigen Grades vorhanden. Totenstarre zum Teil gelöst. Bulbi tiefliegend. Pupillen weit. Corneae leicht getrübt. Hals sehr breit.

Thorax tief. Abdomen weich. Keine Oedeme. Fettpolster über Brust und Bauch gut ent-

wickelt. Die äußeren Genitalien zeigen außer der Pigmentanomalie nichts Abnormes.

Die Muskulatur ist braunrot und mit Fett reich durchsetzt. Die Knorpel schneiden sich etwas hart. Großes, fettreiches, herabgeschlagenes Netz. Im Abdomen wenige Tropfen einer klaren Flüssigkeit. Die Leber liegt unterhalb des Sternums 2—3 Finger breit vor. Colon transversum, Magen und Processus vermiformis ohne Lageabweichungen. Darmserosa dunkelbraun.

Zwerchfellstand links 4. ICR., rechts 4. R. Herzbeutel handbreit vorliegend. Im Herzbeutel eine geringe Menge einer klaren, serösen Flüssigkeit. Im rechten Vorhof etwas flüssiges Blut, keine Gerinnselbildung. Im linken Vorhof geringe Mengen Blutgerinnsel und flüssiges Blut.

Pleurahöhle leer.

Lungen: Die rechte Lunge durch einige Spangen leicht adhaerent. Sie erscheint groß und ziemlich schwer. Die Pleura pigmentiert, hie und da leichte Auflagerungen. Das Gewebe aller Lappen sehr stark durchfeuchtet. Saft- und Blutgehalt erhöht. Farbe des Gewebes auf dem Durchschnitt dunkelrot. Luftgehalt reduziert. In den hinteren Partien des Ober- und Unterlappens unscharf begrenzte, dunklere, nahezu luftleere Herde. In den großen Bronchien reichlich wässerige Flüssigkeit.

Linke Lunge an der Spitze adhaerent. Größe der Norm entsprechend. Pleura pigmentiert. Spitze narbig eingezogen, unterhalb derselben eine große Reihe trockener, derber, weißlicher Knötchen. Das übrige Lungengewebe ohne Einlage-

rungen. Der Oberlappen stark durchfeuchtet. Saft- und Blutgehalt erhöht. Das Gewebe auf dem Durchschnitt von grauroter Farbe. Reichlicher Luftgehalt. Der Unterlappen trockener und dunkler. Das Gewebe überall lufthaltig. Die Bronchialschleimhäute dunkel gerötet.

Herz: Das Herz von mächtigem Fettmantel umhüllt, nach rechts verbreitert. Ueber dem Sulcus coronarius polypöse Fettanhänge. Die Aorta- und Pulmonalklappen erweisen sich als schlußfähig.

Rechter Ventrikel etwas dilatiert. Muskulatur fast völlig von Fett durchwuchert, namentlich an der hinteren Wand und an der Spitze. Unter dem Endocard stellenweise fleckige Streifen. Das Endocard selbst nicht getrübt. Das Ostium atrioventriculare für 2 Finger durchgängig. Die Tricuspidalklappen intakt. Der rechte Vorhof weit, ohne Gerinnsel. Die Pulmonalklappen zart, von mittlerer Dicke.

Linker Ventrikel von blaßbrauner Muskulatur, in ihr keine abnormen Veränderungen oder Einlagerungen. Die Weite ist über hühnereigroß, das Endocard nicht getrübt. Die Mitralis frei. Der linke Vorhof nicht erweitert, das Endocard von leichter Trübung. Die Aortenklappen etwas rigide, die Aorta selbst völlig glatt.

Coronargefäße stark verengt, ihre Intima von kalkigen Schollen durchsetzt, die in das Lumen vorspringen.

Milz: Die Milz vergrößert. Convexität 21 : 10. Kapsel durchsichtig. Farbe braunrötlich. Auf dem Durchschnitt die Pulpa blaßrot, etwas

einsinkend und abstreifbar. Blutgehalt vermehrt. Gerüst überstehend. Die Malpighischen Körperchen kaum sichtbar.

Leber: Die Leber flach, wenig vergrößert, mit durchsichtiger Kapsel und zahlreichen gelblichen, etwas einsinkenden Fleckchen. Konsistenz etwas vermehrt. Auf der Schnittfläche das Lebergewebe dunkelbraun; keine Läppchenzeichnung erkennbar. Die peripheren Gallengänge dilatiert und mit gelber Galle gefüllt. Blut- und Saftgehalt gering. In der Gallenblase ca. 5 ccm dunkler Galle.

Magen: Gelblicher, schleimiger Inhalt. Mucosa derb, pigmentiert und überall von glasigem Schleim bedeckt.

Darm: Die Darmserosa kupferig verfärbt. Im unt. Ileum die Mucosa etwas pigmentiert. Der Dünndarm ist leer. Im Coecum mäßige Mengen Kot. Die Schleimhaut stellenweise sehr stark ödematös, mit dicken polypösen Hervorragungen.

Nieren: Beide Nieren in voluminöse Fettkapseln eingehüllt. Die linke Nebenniere ist klein, auf dem Durchschnitt keine abnormen Einlagerungen, dagegen in der rechten Nebenniere eine Reihe von käsigen, gelblichweißen Knoten bis über Bohnengröße.

Rechte Niere klein. Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche fötal gelappt, von einigen narbigen Einziehungen durchsetzt. Farbe graubraun. Die Niere schneidet sich derb. Parenchym etwas geschwunden; das Bindegewebe sehr blaß, ziemlich schmal und glatt. Das Organ sehr anaemisch.

Linke Niere blutreicher und weich. Mark-

kegel sehr verkürzt; Hilusfettgewebe stark gewuchert, sonst wie rechte Niere.

Eine Sektion des Nervensystems wurde nicht vorgenommen.

Gewichte: R. Lunge 690, l. Lunge 490, Herz 500, Leber 1700, Milz 355, r. und l. Niere zusammen 300 g.

Herzmaße: R. Ventrikelhöhe 10,5, r. Ventrikeldicke 0,1, Pulmonalumfang 9,0, Tricuspidalis 12,0, l. Ventrikelhöhe 9,9, l. Ventrikeldicke 1,4, Aortenumfang 8,2, Mitralis 9,3.

Diagnose:

Chronische, käsige Tuberkulose d. rechten Nebenniere. Morbus Addisonii. Tuberkulose der linken Lungenspitze. Hochgradige Adipositas cordis. Myodegeneratio cordis. Lungenoedem und hypostatische Pneumonie der rechten Lunge. Glatter Schwund beider Nieren. Starke Haemochromatose des Darmes.

(Sektionsjournal des pathologischen Instituts Nr. c 537. 1905. Sektion: Prof. Dr. Dürck.)

Ueberblicken wir noch einmal bei diesem Falle die klinischen Erscheinungen, so haben wir es hier ohne Zweifel mit einem typischen M. A. zu tun. Nicht allein die hochgradige Hautverfärbung, die ganz und gar mit dem Verhalten der typischen Bronzehaut übereinstimmte, sondern auch das Vorhandensein der übrigen zum klassischen Symptomenkomplex des M. A. gehörigen Erscheinungen: die zunehmende Prostration, die

Magenstörungen (Appetitlosigkeit), die psychischen Störungen, besonders gegen das Ende hin, begründeten die Diagnose. Die Sektion brachte alsdann die Bestätigung, indem als wesentlichste Organveränderungen eine vollständig tuberkulös entartete Nebenniere und eine Spitzentuberkulose der linken Lunge gefunden wurden. Die hochgradigen Herzveränderungen sind wohl in nahe Beziehungen zu der Anaemie und Kachexie (Prostration) des Patienten zu setzen; sie bilden in der gefundenen, oder auch in ähnlicher Ausprägung einen sehr häufigen Nebenbefund bei M. A. Vielleicht spielt allerdings auch das anamnestisch eruierte Potatorium des Patienten bei diesen Veränderungen des Herzens eine gewisse Rolle.

Durch die beiderseitige Nierenerkrankung findet die intra vitam festgestellte geringe Albuminurie eine Erklärung. Die schließlich noch aufgetretene hypostatische Pneumonie hat jedenfalls den Exitus letalis beschleunigt.

* * *

Zum Schlusse möchte ich nicht versäumen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor v. Bauer, für die gütige Ueberlassung des Falles und ebenso Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. Kerschensteiner für seine liebenswürdige Unterstützung meinen besten Dank auszusprechen.

# Literatur.


1. Abegg H. B., Zur Kenntnis der Addison'schen Krankheit. Inaug.-Dissert. Tübingen 1889.
2. Abelous J. E. et Langlois P., Sur les functions des capsules surrénales. Arch. de Physiol. XXIV. 3. 1892.
3. Abelous, Charrin et Langlois, La fatigue chez les Addisoniens. Archiv de physiol. 1892. Bd. 4, Serie V.
4. Addison Th., On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855.
   — Med. Times and Gaz. 1858. Febr.
5. Albanese, Atti delle R. acc. dei Lincei 1892.
6. Alexander, Die Nebennieren und ihre Bezieh. zum Nervensystem, Beitr. v. Ziegler XI. 1891.
7. Auld A. G., Preliminary report on the suprarenal gland and the causation of the Add. disease. Brit. med. Journal. 12. May 1894.
   — A third report on the suprarenal gland and the causation of Add. disease. Brit. med. Journal. 14. July 1896. Ref. in Schmidt's Jahrbuch. Bd. 252.
8. Averbeck H., Die Addision'sche Krankheit. Erlangen 1869.
9. Babes et Kalindero, Un cas de maladie d'Addison avec lésions des centres nerveux, Paris 1890.

10. Bartsch, De morb. Addis. Inaug.-Dissert. Würzburg 1867.
11. Béhier, Schmidt's Jahrbücher 1872 Bd. 154, pag. 167.
12. Biedl A., Zur Wirkung der Nebennierenextrakte. Wien. klin. Wochenschrift 1896, Nr. 9.
13. Brauer, Beitrag zu der Lehre von den anat. Veränderungen des Nervensystems bei Morb. Add. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. 1895. VII. 5 und 6.
14. Brown-Séquard, Recherches experimentales sur la physiol. et la pathol. des capsules surrénales. Arch. génér. de méd. Paris 1856.
15. Bruno, Ueber Morb. Addissonii. Münchn. med. Wochenschrift 1902, Nr. 4.
16. Buhl, Wiener med. Wochenschrift 1860 Nr. 2.
17. Burger, Die Nebennieren u. d. Morb. Addis. 1883. Berlin.
18. Carrington, Lancet. March. 19. 1881.
19. Caussade G., Considérations sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Union méd. 1895. Nr. 26. Ref. Virchow's Jahresbericht 1895.
20. Chvostek F., Störungen der Nebennierenfunktion (Morb. Add.) in: Ergebnisse der allg. Path. und pathol. Anatom. von Lubarsch u. Ostertag 1896.
21. Crocker, Lancet. March. 19. 1881.
22. Cybulski N., Weitere Untersuchungen über d. Funkt. d. Nebenniere. Anz. d. Akad. d. Wissensch. in Krakau. März 1895.
23. Demiéville, Deux cas de Maladie d'Addison. Revue de la Suisse romande Nr. 9.
24. Dobner J., Ueber Morb. Addis. Inaug.-Dissert. München 1901.
25. Dornhöfer F., Ueber die Addis. Krankheit. Inaug.-Dissert. Würzburg 1879.
26. Duffay, Dubl. Journ. of med. Sciens. March 1876.
27. Ebstein W., Peritonitisartiger Symptomenkomplex im Endstadium der Addison'schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschrift 1897. XXIII. 46. Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 258.

28. Eulenburg u. Guttmann, Die Pathologie des Sympathicus auf physiol. Grundlage, Berlin 1873. X. Absch. Die Addis. Krankheit.
29. Fleiner W., Ueber die Veränderungen des sympath. und cerebrospinal, Nervensystems bei zwei Fällen von Add. Krankheit. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. 1892. Bd. II.
— Ueber den heutigen Stand der Lehre von der Add. Krankheit. Volkmann's Vorträge. Neue Folge. 1892. Nr. 38.
30. Foà P., 140 Sektionsbefunde, Zentralblatt 1875. Nr. 14, pag. 216 und Schmidt's Jahrb. 165. pag. 245.
— Rivist. clin. di Bologn. 1879.
31. Fränkel S., Beiträge zur Physiologie und physiol. Chemie der Nebennieren. Wien. med. Blätter 1896. Nr. 14.
32. Funk und Grünhagen, citiert nach Lewin, Charité-Annalen. Bd. IX.
33. Gabbi U., Sulli cosi dette ferme fruste od incomplete de morbo di Addison Clin. med. ital. XXXVIII. 8. 1899. Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 270.
34. Gerhardt, Blutdruck steigernde Subst. der Nebennieren. A. f. exp. Path. 44. Bd. 1900.
35. Gioffredi et Zinno, Contributo alla pathologia del morbo di Addison. Rif. med. Bd. XI. 1895, 88, 89. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 250.
36. Goldschmidt L., Zur Casuistik des Morb. Add. Inaug.-Dissert. München 1903.
37. Gottlieb, Wirkung der Nebennierenextracte, A. f. exp. Path. 38. Bd. 1896 u. 43 Bd. 1899.
38. Gratiolet, Archiv général Oct. 1856. Pag. 497.
39. Greenhow, On Addisons disease. London 1866. cf. Archiv für wissenschaftl. Heilkunde. 1867. Pag. 396 ff.
40. Guttmann, Ueber Add. Krankheit. Inaug.-Dissert. Berlin 1868.
41. Hamel, Klin. Beobachtungen über zwei Fälle von Morb. Add. mit besonderer Berücksichtigung

des Blutbefundes. Deutsch. Archiv für klin. Medicin LXXI, 2 u. 3. 1901.

42. Harley, British ad foreign. med. chir. Review 1857, pag. 204 u. 498.
43. Hertwig, Die Elemente der Entwicklungslehre. Jena 1904.
44. Huismans, Ueber Morb. Add. Münchn. med. Wochenschrift 1901. Nr. 16.
45. Hultgreen u. Andersson, zitiert aus Tigerstedt, Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. Bd. I. Leipz. 1905.
46. Jakoby M., Ueber das Aldehyde oxydierende Ferment der Leber und der Nebennieren. Zeitschr. für physiol. Chemie 1900. XXX. 1 u. 2.
47. Jürgens, Naturforscher-Versammlung Magdeburg. Berlin. Klin. Wochenschrift, 1884, pag. 824.
48. Kahlden C. v., Beiträge zur pathol. Anatom. d. Add. Krankheit. Archiv für pathol. Anatom. Berlin 1888.
— Ueber Add. Krankheit. Ziegler's Beiträge z. pathol. Anatom. u. allgem. Pathologie. 1891. Bd. X.
— Ueber Add. Krankheit u. über die Funktion d. Nebennieren. Zentralblatt für allg. Pathol. und pathol. Anatomie. 1896. Bd. VII. No. 11 u. 12.
49. Karg, Anatomischer Anzeiger 1887. No. 12.
— Studien über transplantierte Haut im Archiv f. Anatomie u. Physiologie, herausgegeben v. His, Braune u. Du Bois-Reymond. 1888. Anatom. Abteil. Heft V.
50. v. Kölliker, Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie 1887. Pag. 717. Schluss.
51. Kolisch u. Pichler, Ein Fall von Morb. Add. mit Stoffwechseluntersuchung. Zentralbl. für klin. Medizin 1893. No. 12.
52. Kraemer, Die Nebennieren und der Morb. Add. Seine Behandlung mit Tuberkulin. Inaug.-Dissert. Heidelberg 1892.
53. Kraus, Erkrankungen der Nebennieren, in Ebstein-Schwalbe, Handbuch der prakt. Medizin Bd. 2. Stuttgart 1900.

54. Langley, Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of Physiol. XXVII. 3. 1901. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 273.
55. Laschkewitsch W., Wien. med. Jahrbl. 1871. 3. pag. 425.
56. Laureck P., Zur Casuistik des Morb. Add. Inaug.-Dissert. Bonn 1889.
57. Leva J., Zur Lehre des Morb. Add. Virchow's Archiv. 1891. Bd. CXV.
58. Lewin G., Ueber Morb. Add. mit besonderer Berücksichtigung der eigentümlichen abnormen Pigmentation der Haut. Charité-Annalen Berlin 1885.
— Ueber Morb. Add. II. Teil. Charité-Annalen 1892.
59. Lewin G. u. Boer, Quetschung u. Ausrottung des Gangl. coeliacum. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 10. Ref. Virchow's Jahresber. 1894.
60. Lieutaud, Hist. anat. T. I. pag. 285.
61. Lobstein, De nervi sympathici humani fabrica et morbis. Paris 1823.
62. Magee, Journ. of med. Sciense Dublin. April 1882.
63. Mann Fr., Ueber Bronzehaut, ihr Wesen und ihre Beziehung zum Morb. Add. Inaug.-Dissert. Greifswald 1893.
64. Martineau, De la maladie d'Addison. Paris 1864.
65. v. Mering, Lehrbuch d. inneren Medizin. Jena 1903.
66. Merkel G., Die Krankheiten der Nebennieren in Ziemssens Handb. Bd. VIII. 2. Hälfte.
67. Minkel, Beitrag zur Kenntnis der Addison'schen Krankheit. Inaug.-Dissert. Bonn 1893.
68. Mühlmann, Zur Physiologie der Nebennieren. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 26.
69. Müller Emil, Schweiz. ärztl. Corr. Bd. I. Nov. 1871.
70. Neusser E., Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagel's spez. Pathologie u. Therap. Bd. 18. Wien 1897.

71. Nothnagel, Zur Pathologie des Morb. Add. Zeitschrift für klin. Medizin. Berlin 1885.
72. Oliver u. Schäfer, Proced. of the physiol. Soc. 1894; Journ. of physiol. 1895 XVIII. 3.
73. Otto, Handbuch der pathol. Anatom. 1813. pag. 314.
74. Pausini e Benenatti, Di un caso di morbo di Add. con revirescenza del timo ed ipertrofia. della tiroide e della pituitaria. Ref. Zentralblatt für klin. Medizin 1902.
75. Pepper, Americ. Journ. of med. Sc. 1877. Jan.
76. Pförringer, Zur Entstehung des Hautpigments bei Morb. Add. Zentralbl. f. allgem. Path. und pathol. Anatom. Bd. XI. 1900.
77. Philipeaux, Gazette médic. No. 47. 1856.
78. Raymond M., De la pigmentation dans la maladie d'Add. Archiv de physiol. normal et pathol. 1892. XXIV. No. 3.
79. Riesel, Deutsch. Archiv für klin. Mediz. 1870. — Deutsch. Archiv für klin. Mediz. Pathologie d. Morb. Add. 1870.
80. Rokitansky, Handbuch der pathol. Anatom. 1842. Bd. III. pag. 478.
81. Rossbach, Virchow's Archiv. Bd. L. pag. 566.
82. Roth P., Ein Fall von Morb. Add. Inaug.-Dissert. Würzburg 1888.
83. Saubert M., Ein Fall von Morb. Add. Inaug.-Dissert. Rostock 1897.
84. Schmaus, Grundriss der pathol. Anatom. Wiesbaden 1904.
85. Simmonds, Ueber kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. München. med. Wochenschrift 1903 No. 9.
— Ein Fall von Morb. Add. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1903. No. 7.
86. Spina A., Ueber den Einfluss des hohen Blutdrucks auf d. Neubild. d. Cerebrospinalflüssigkeit. Arch. für Phys. LXXX. 8—10. 1900. Ref. Schmidt's Jahrbücher Bd. 272.

87. Steffann, Ein Fall von Morb. Add. Inaug.-Dissert. Würzburg 1881.
88. Stilling, A propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 236.
89. Strümpell A., Lehrbuch d. spec. Pathol. u. Therapie. Bd. III. Leipzig 1904.
90. Suppino R., Riforma med. 1892. Bd. III.
91. Szymonovicz L., Die Funktion der Nebenniere. Pflügers Arch. Bd. 64. 1896. 3. und 4. Heft.
92. Takamine S., The bloodpressure-raising of the suprarenal glands. Therapeutic gaz. 1901.
93. Thompson W., A study of Add. disease and of the adrenals. Amer. Journ. Oktob. 1893.
94. Tizzoni G., Ueber die Wirkungen der Exstirpation der Nebenniere auf Kaninchen. Beitr. zur pathol. Anatom. (Ziegler) 1889. VI.
95. Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 1. Leipzig 1905.
96. De Vecchi B., Ueber die experimentelle Tuberkulose der Nebennieren. Zentralblatt für allgem. Pathol. u. path. Anatom. XII. 14. 1901.
97. Velich, Ueder die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf.
98. Sante Venanzi, Alcuni disturbi di pigmentazione della cute raffiontati a fenomeni sperimentalie della capsule surrenali. Rif. med. XV. 237 bis 241. 1899. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 299.
99. Virchow, Geschwulstlehre. Bd. II, pag. 697.
100. Voigtel, Handbuch d. pathol. Anatomie, Bd. I, pag. 558.
101. Wolff, Berl. klin. Wochenschrift 1869. Nr. 18.
102. Ziegler, Allgem. Pathologie. Jena 1901.

# Vita.

Geboren wurde ich, Paul Herwig, als Sohn des Hüttenbesitzers Oskar Herwig am 8. Oktober 1879 zu Dillenburg in Hessen-Nassau. Meine wissenschaftliche Vorbildung erhielt ich auf den humanistischen Gymnasien zu Dillenburg und Laubach. Ostern 1901 bestand ich das Maturitätsexamen zu Laubach und widmete mich alsbald dem Fachstudium der Medizin zunächst an der Universität in Kiel. Mein zweites Semester studierte ich in Berlin, kehrte dann wieder nach Kiel zurück und bestand dort Ende des vierten Semesters die ärztliche Vorprüfung. Von dem fünften Semester an studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und bestand an dieser Universität März 1906 die ärztliche Staatsprüfung.

Allen meinen Lehrern, deren Unterricht ich während meiner Universitätsstudien genoß, sei auch an dieser Stelle herzlicher Dank ausgesprochen für die mannigfache von ihnen erhaltene Anregung und Förderung.